

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号  
特表2003-509427  
(P2003-509427A)

(43) 公表日 平成15年3月11日 (2003.3.11)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード* (参考)
C 0 7 D 471/04	1 0 6	C 0 7 D 471/04	1 0 6 H 4 C 0 5 0
A 6 1 K 31/437		A 6 1 K 31/437	4 C 0 6 5
31/5025		31/5025	4 C 0 8 4
31/519		31/519	4 C 0 8 6
31/55		31/55	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 166 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-523405(P2001-523405)  
(86) (22) 出願日 平成12年9月15日 (2000.9.15)  
(85) 翻訳文提出日 平成14年3月15日 (2002.3.15)  
(86) 国際出願番号 P C T / U S 0 0 / 2 5 3 5 7  
(87) 国際公開番号 W O 0 1 / 0 1 9 8 2 8  
(87) 国際公開日 平成13年3月22日 (2001.3.22)  
(31) 優先権主張番号 6 0 / 1 5 4 , 6 1 8  
(32) 優先日 平成11年9月17日 (1999.9.17)  
(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 アボット・ゲー・エム・ペー・ハー・ウン  
ト・コンパニー・カーゲー  
ドイツ国、67061・ルートビヒスハーフェ  
ン、クノールシュトラッセ  
(72) 発明者 ハースト, ギヤビン・シー  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・  
01752、マールボロ、ロバート・ロード・  
112  
(72) 発明者 ラフエルテイ, ボール  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・  
01581、ウエストボロ、チャールズタウ  
ン・ドライブ・722  
(74) 代理人 弁理士 川口 義雄 (外4名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 治療剤としてのキナーゼ阻害剤

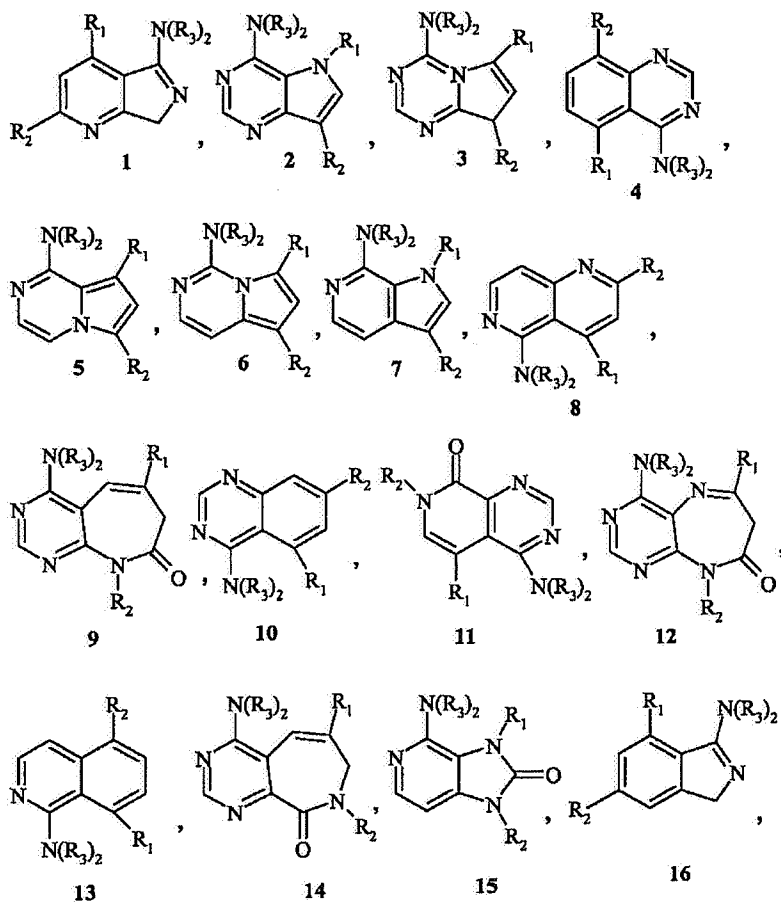
(57) 【要約】

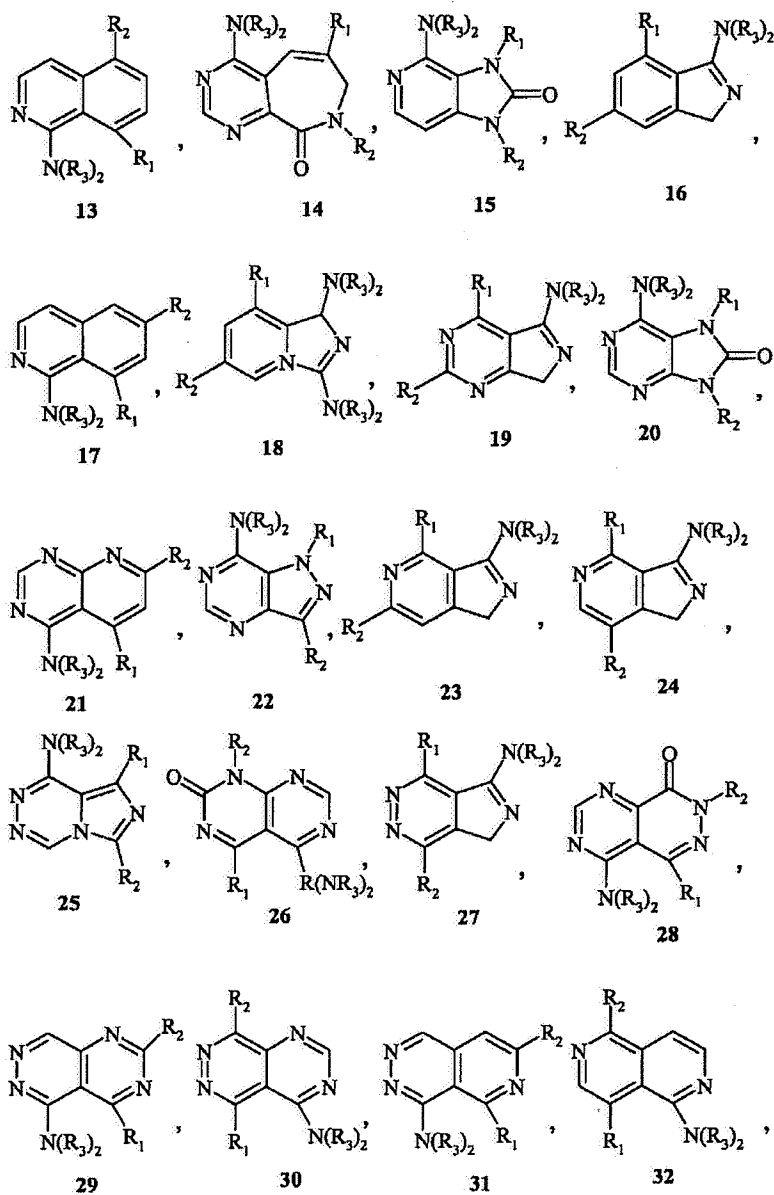
本発明は、キナーゼ阻害剤として有用である本明細書中  
で定義される式 (I) の化合物を対象とする。

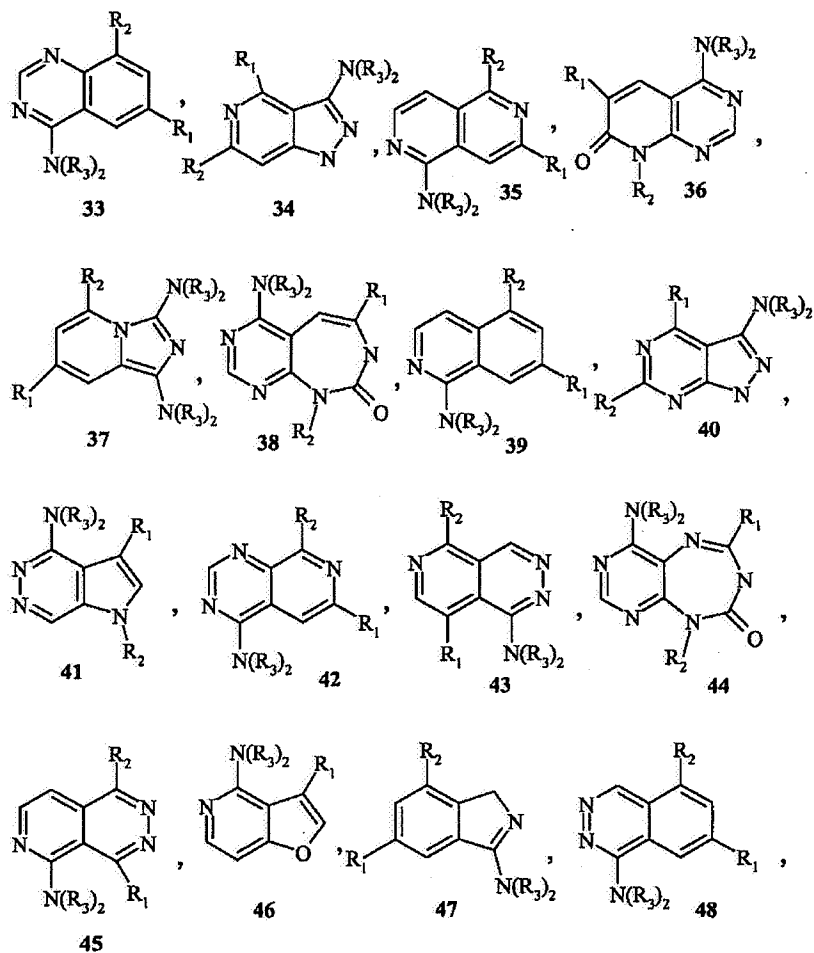
## 【特許請求の範囲】

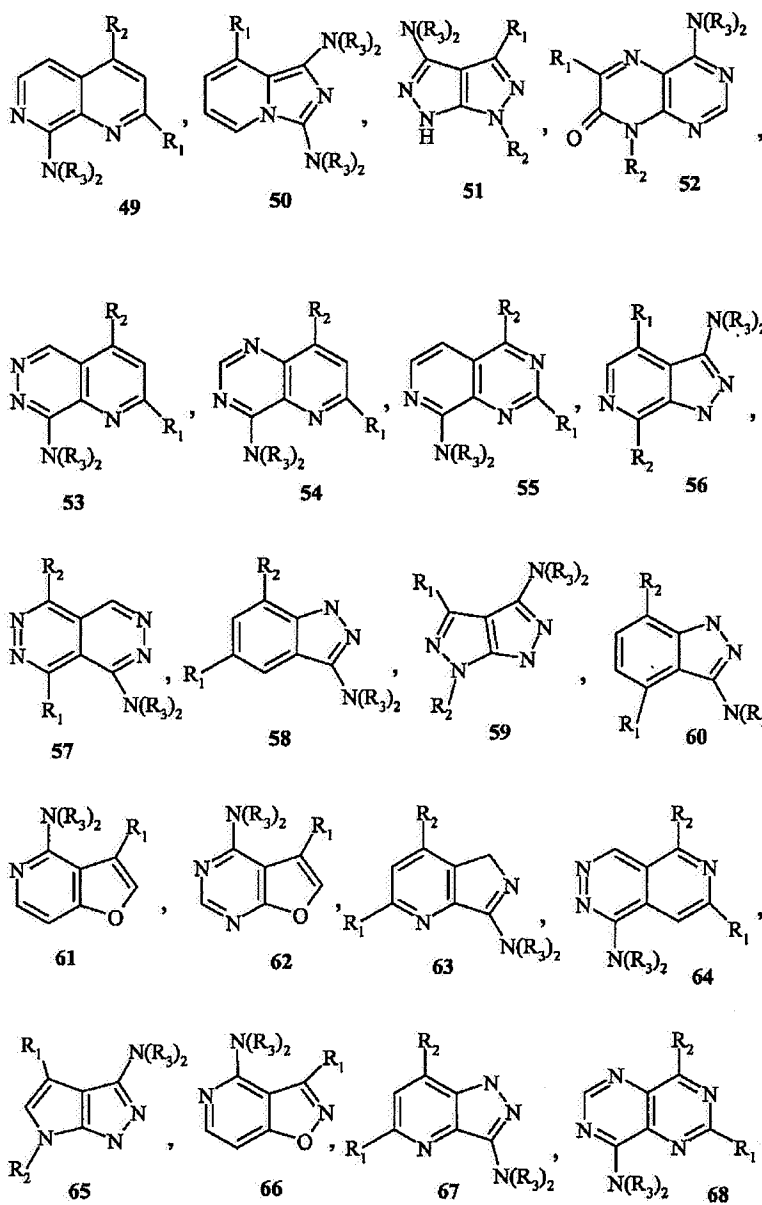
【請求項1】 下式からなる群から選択される式(I)の化合物、そのラセミ化合物—ジアステレオマー混合物、光学異性体、薬剤として許容されるその塩、プロドラッグまたは生物学的に活性な代謝物。

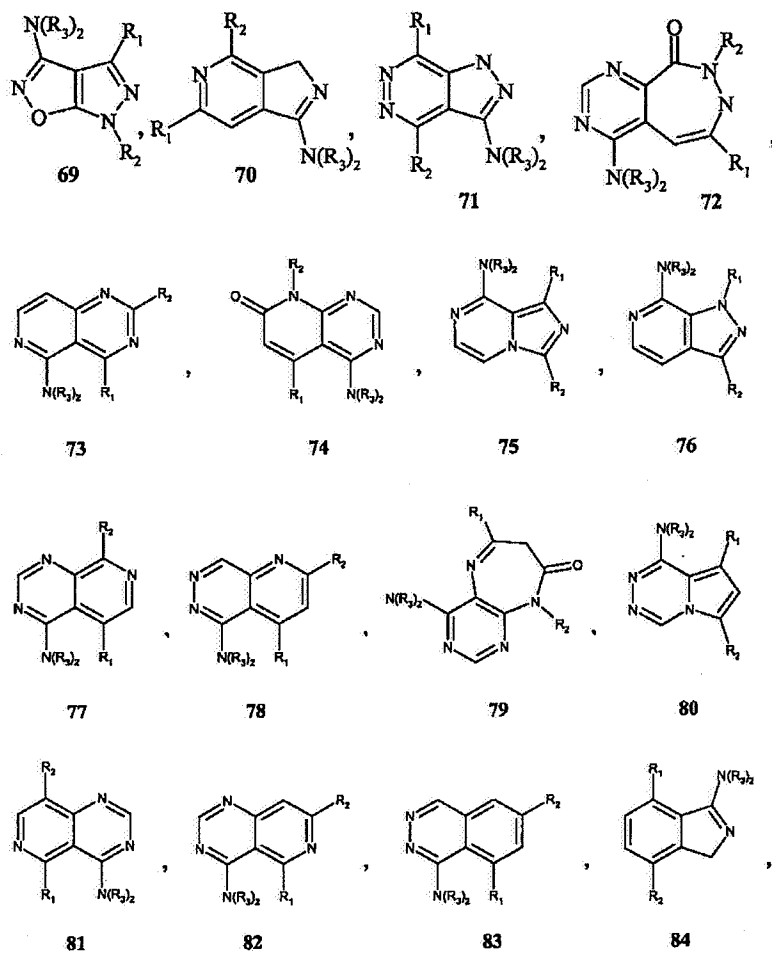
## 【化1】

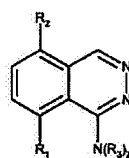




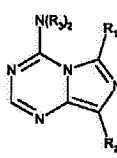




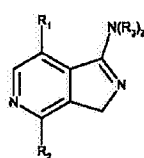




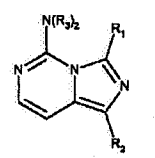
85



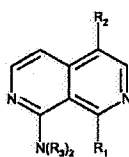
86



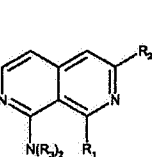
87



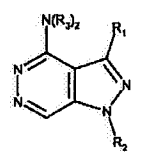
88



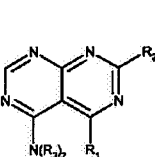
89



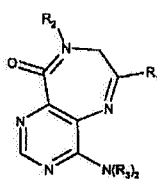
90



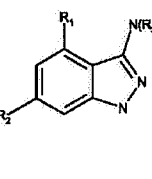
91



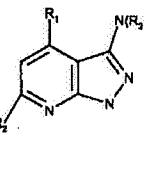
92



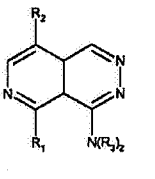
93



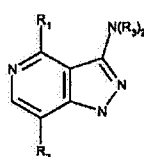
94



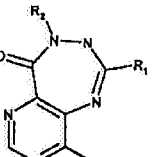
95



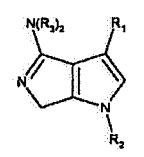
96



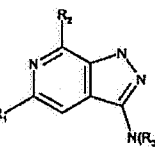
97



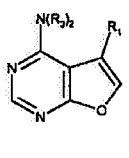
98



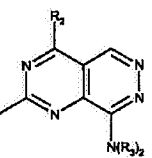
99



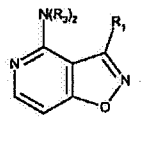
100



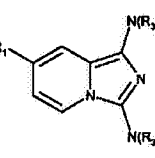
101



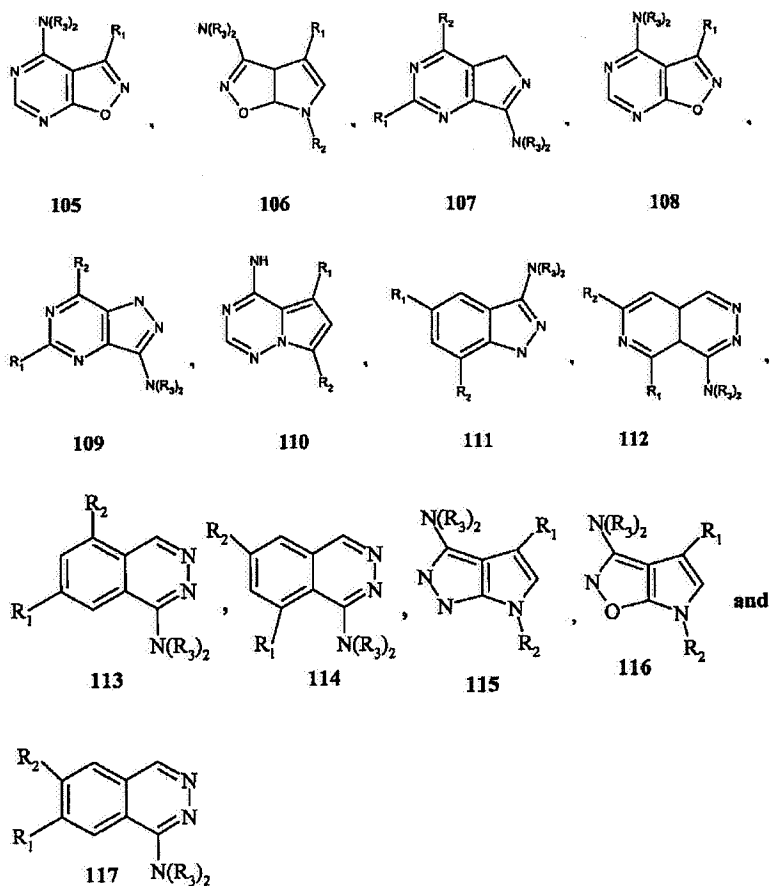
102



103



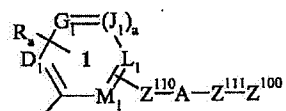
104



[式中、

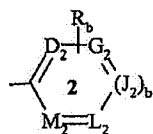
$R_1$  は下式であり、

【化2】



$Z^{100}$  は下式、

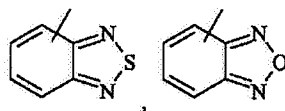
【化3】





またはシクロアルキル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、ベンゾチエニル、フラニル、チエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、

【化4】



、チアゾリル、ベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、インドリル、イソオキサゾリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピロリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ピリドーオキサゾリル、ピリドーチアゾリル、ピリミドーオキサゾリル、ピリミドーチアゾリルおよびベンゾイミダゾリルからなる群から選択される $R_6$ で置換されていてもよい基であり、

$Z^{110}$  は共有結合、またはアルキル、CN、OH、ハロゲン、 $NO_2$ 、COOH、置換または非置換アミノおよび置換または非置換フェニルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい ( $C_1 \sim C_6$ ) であり、

$Z^{111}$  は共有結合、置換されていてもよい ( $C_1 \sim C_6$ )、または置換されていてもよい  $-(CH_2)_n-$  シクロアルキル  $-(CH_2)_n-$  であり、置換されていてもよい基は、アルキル、CN、OH、ハロゲン、 $NO_2$ 、COOH、置換または非置換アミノおよび置換または非置換フェニルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよく、

$R_6$  および  $R_1$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)H$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)O$ -アルキル、置換または非置換カルボキシアミド、テトラゾリル、トリフルオロメチルカルボニルアミノ、トリフルオロメチルスルホンアミド、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アリール、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アリールオキシ、置換または非置換ヘテロアリールオキシ、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換アミノ

、置換または非置換アミノアルキル、置換または非置換アミド基、置換または非置換ヘテロアリールチオ、置換または非置換アリールチオ、 $-Z^{105}-C(O)N(R)_2$ 、 $-Z^{105}-N(R)-C(O)-Z^{200}$ 、 $-Z^{105}-N(R)-S(O)_2-Z^{200}$ 、 $-Z^{105}-N(R)-C(O)-N(R)-Z^{200}$ 、 $R_c$  および  $CH_2OR_c$  からなる群からそれぞれの出現時に独立して選択される1個または複数個の置換基を表し、

$R_c$  はそれぞれの出現時に独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、 $-CH_2-NR_dR_e$ 、 $-W-(CH_2)_t-NR_dR_e$ 、 $-W-(CH_2)_t-O$ アルキル、 $-W-(CH_2)_t-S$ アルキル、または $-W-(CH_2)_t-OH$ であり、

$Z^{105}$  はそれぞれの出現時に独立して、共有結合または $(C_1 \sim C_6)$ であり、

$Z^{200}$  はそれぞれの出現時に独立して、置換もしくは非置換 $(C_1 \sim C_6)$ 、置換もしくは非置換フェニル、または置換もしくは非置換 $-(C_1 \sim C_6)-$ フェニルであり、

$R_d$  および  $R_e$  はそれぞれの出現時に独立して、H、アルキル、アルカノイルまたは $SO_2$ アルキルであり、または $R_d$ 、 $R_e$  およびそれらが結合する窒素原子が一緒になって、5または6員複素環を形成し、 $t$  はそれぞれの出現時に独立して、2から6までの整数であり、 $W$  はそれぞれの出現時に独立して、直接結合またはO、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、または $NR_f$ であり、 $R_f$  はそれぞれの出現時に独立して、Hまたはアルキルであり、

または $R_f$  は、置換または非置換の、環2と縮合した炭素環式環または複素環式環であり、

$R_3$  は、水素、ヒドロキシ、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換アルコキシであり、

Aは、 $-O-$ ； $-S-$ ； $-S(O)_p-$ ； $-N(R)-$ ； $-N(C(O)OR)-$ ； $-N(C(O)R)-$ ； $-N(SO_2R)-$ ； $-CH_2O-$ ； $-CH_2S-$ ； $-CH_2N(R)-$ ； $-CH(NR)-$ ； $-CH_2N(C(O)R)-$ ； $-CH_2N(C(O)OR)-$ ； $-CH_2N(SO_2R)-$ ； $-CH(NHR)-$

$\text{—;—CH (NHC (O) R) —;—CH (NH SO}_2\text{ R) —;—CH (NH C (O) OR) —;—CH (OC (O) R) —;—CH (OC (O) NHR) ;$   
 $\text{—CH=CH—;—C (=NOR) —;—C (O) —;—CH (OR) —;—$   
 $\text{C (O) N (R) —;—N (R) C (O) —;—N (R) S (O)}_p\text{ —;—OC (O) N (R) —; ;—N (R) —C (O) —(CH}_2\text{)}_n\text{—N (R) —、—N (R) C (O) O—;—N (R) —(CH}_2\text{)}_{n+1}\text{—C (O) —、—S (O)}_p\text{ N (R) —;—O—(CR}_2\text{)}_{n+1}\text{—C (O) —、—O—(CR}_2\text{)}_{n+1}\text{—O—、}$

$\text{—N (C (O) R) S (O)}_p\text{ —;—N (R) S (O)}_p\text{ N (R) —;—N (R) —C (O) —(CH}_2\text{)}_n\text{—O—、—C (O) N (R) C (O) —;—S (O)}_p\text{ N (R) C (O) —;—OS (O)}_p\text{ N (R) —;—N (R) S (O)}_p\text{ O—;—N (R) S (O)}_p\text{ C (O) —;—SO}_p\text{ N (C (O) R) —;—N (R) SO}_p\text{ N (R) —;—C (O) O—;—N (R) P (OR}_g\text{) O—;—N (R) P (OR}_g\text{) —;—N (R) P (O) (OR}_g\text{) O—;—N (R) P (O) (OR}_g\text{) —;}$

$\text{—N (C (O) R) P (OR}_g\text{) O—;—N (C (O) R) P (OR}_g\text{) —;—N (C (O) R) P (O) (OR}_g\text{) O—、または}$

$\text{—N (C (O) R) P (OR}_g\text{) —であり、}$

$R$ はそれぞれの出現時に独立して、 $H$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリールアルキル、または置換もしくは非置換アリールであり、

$R_g$ はそれぞれの出現時に独立して、 $H$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリールアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、または置換もしくは非置換アリールであり、

$p$ は1または2であり、

またはリン含有基では、窒素原子、リン原子、 $R$ および $R_g$ が一緒になって、5または6員複素環を形成し、または

$A$ は $\text{NRSO}_2$ であり、 $R$ 、 $R_g$ および窒素原子は一緒になって、環1に縮合した置換または非置換の5または6員複素環を形成し、

$R_2$ は $\text{—Z}^{101}\text{—Z}^{102}$ であり、

$Z^{101}$  は共有結合、 $-(C_1 \sim C_6)-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)-O-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)-C(O)-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)-C(O)O-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)-C(O)-NH-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)-C(O)-N(C_1 \sim C_6)-$ 、または置換もしくは非置換フェニル基であり、

$Z^{102}$  は水素、置換もしくは非置換アルキル基、置換もしくは非置換シクロアルキル基、置換もしくは非置換、飽和もしくは不飽和複素環式基、または置換もしくは非置換、飽和もしくは不飽和複素二環式基であり、

前記置換複素環式または置換複素二環式基は、それぞれ独立してヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換アルコキシ、置換もしくは非置換スルホンアミド、置換もしくは非置換ウレイド、置換もしくは非置換カルボキシアミド；置換もしくは非置換アミノ、オキソ、1個または複数個の窒素原子、1個または複数個の酸素原子またはそれらの組み合わせを含む飽和、不飽和または芳香族、置換もしくは非置換複素環式基からなる群から選択される1個または複数個の置換基を有し、

前記窒素原子は独立して、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換アリールアルキル基によって置換されていてもよく、または

$R_2$  は式B-Eであり、Bは置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換アザシクロアルキル、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換アミノアルキルスルホニル、置換もしくは非置換アルコキシアルキル、置換もしくは非置換アルコキシ、置換もしくは非置換アミノアルキルカルボニル、ヒドロキシ、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換アミノアルキル、置換もしくは非置換アルキレンカルボニル、または置換もしくは非置換アミノアルキルカルボニル基であり、Eは置換もしくは非置換アザシクロアルキル、置換もしくは非置換アザシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換アザシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換アザシクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールカルボニル、置換もしくは非置換ヘテロアリールスルホニル、置換もしくは非置換ヘテロアリールアルキル、置換もしくは非置換アザシクロアルキルカルボニルアミノ、置換も

しくは非置換ヘテロアリールカルボニルアミノ、または置換もしくは非置換アリールであり、

aは1であり、 $D_1$ 、 $G_1$ 、 $J_1$ 、 $L_1$  および $M_1$  はそれぞれ独立して $CR_a$  およびNからなる群から選択され、ただし、 $D_1$ 、 $G_1$ 、 $J_1$ 、 $L_1$  および $M_1$  のうち少なくとも2個は $CR_a$  であり、または

aは0であり、 $D_1$ 、 $G_1$ 、 $L_1$  および $M_1$  のうち1個は $NR_a$  であり、 $D_1$ 、 $G_1$ 、 $L_1$  および $M_1$  のうち1個は $CR_a$  であり、残りは独立して $CR_a$  およびNからなる群から選択され、 $R_a$  は上記で定義したとおりであり、

bは1であり、 $D_2$ 、 $G_2$ 、 $J_2$ 、 $L_2$  および $M_2$  はそれぞれ独立して $CR_a$  およびNからなる群から選択され、ただし、 $D_2$ 、 $G_2$ 、 $J_2$ 、 $L_2$  および $M_2$  のうち少なくとも2個は $CR_a$  であり、または

bは0であり、 $D_2$ 、 $G_2$ 、 $L_2$  および $M_2$  のうち1個は $NR_a$  であり、 $D_2$ 、 $G_2$ 、 $L_2$  および $M_2$  のうち1個は $CR_a$  であり、残りは独立して $CR_a$  およびNからなる群から選択され、 $R_a$  は上記で定義したとおりであり、

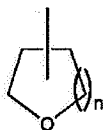
nはそれぞれの出現時に独立して0から6までの整数である]

【請求項2】  $R_3$  がHであり、 $R_1$  がそれぞれの出現時に独立して、F、Cl、Br、I、 $CH_3$ 、 $NO_2$ 、 $OCF_3$ 、 $OCH_3$ 、CN、 $CO_2CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $-CH_2NR_dNR_e$ 、 $t$ -ブチル、ピリジル、置換または非置換オキサゾリル、置換または非置換ベンジル、置換または非置換ベンゼンスルホニル、置換または非置換フェノキシ、置換または非置換フェニル、置換または非置換アミノ、カルボキシル、置換または非置換テトラゾリル、および置換または非置換スチリルからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】  $R_3$  がHであり、 $R_a$  がそれぞれの出現時に独立して、F、Cl、Br、I、 $CH_3$ 、 $NO_2$ 、 $OCF_3$ 、 $OCH_3$ 、CN、 $CO_2CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $t$ -ブチル、ピリジル、置換または非置換オキサゾリル、置換または非置換ベンジル、置換または非置換ベンゼンスルホニル、置換または非置換フェノキシ、置換または非置換フェニル、置換または非置換アミノ、カルボキシル、置換または非置換テトラゾリル、および置換または非置換スチリルからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】  $R_3$  がHであり、 $R_2$  が下式である、請求項1に記載の化合物。

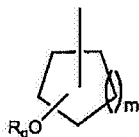
【化5】



[式中、 $n$ は1、2、または3である]

【請求項5】  $R_3$  がHであり、 $R_2$  が下式である、請求項1に記載の化合物。

【化6】

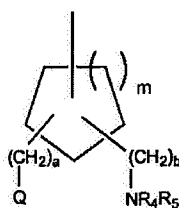


[式中、 $m$ は0、1、2、または3であり、

$R_6$  は、Hまたは $-(CH_2)_p N(R_4)R_5$  であり、 $p$ は2から6までの整数であり、 $R_4$  および $R_5$  はそれぞれ独立して、H、アザビシクロアルキルまたは $Y-Z$ であり、 $Y$ は、 $-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-CONH-$ 、 $-(CH_2)_qO-$ 、 $-(CH_2)_qNH-$ 、および $-(CH_2)_qS(O)_r-$  からなる群から選択され、 $q$ は0から6までの整数であり、 $r$ は0、1または2であり、 $Z$ は、アルキル、アルコキシ、アミノ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキル基からなる群から選択される置換または非置換の部分であり、または $R_4$ 、 $R_5$  およびそれらが結合する窒素原子は一緒になって、3、4、5、6または7員、置換もしくは非置換複素環式もしくは複素二環式基を形成する]

【請求項6】  $R_3$  がHであり、 $R_2$  が下式である、請求項1に記載の化合物。

【化7】



[式中、 $m$ は0、1、2、または3であり、

$a$ および $b$ はそれぞれ独立して、0から6までの整数であり、

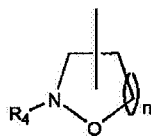
$Q$ は $-OR_6$  または $-NR_4R_5$  であり、

$R_4$  および $R_5$  はそれぞれ独立して、H、アザビシクロアルキルまたは $Y-Z$ であり、 $Y$ は、 $-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-CONH-$ 、 $-(CH_2)_qO-$ 、 $-(CH_2)_qNH-$ 、および $-(CH_2)_qS(O)_r-$ からなる群から選択され、 $q$ は0から6までの整数であり、 $r$ は0、1または2であり、 $Z$ は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルコキシ、アミノ、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル基であり、または $R_4$ 、 $R_5$  およびそれらが結合する窒素原子は一緒になって、3、4、5、6もしくは7員、置換もしくは非置換複素環式もしくは複素二環式基を形成し、

$R_6$  は水素、または置換もしくは非置換アルキル基である]

【請求項7】  $R_3$  がHであり、 $R_2$  が下式である、請求項1に記載の化合物。

【化8】



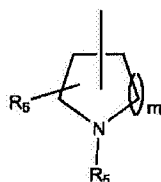
[式中、 $n$ は1、2、または3であり、

$R_4$  は、H、アザビシクロアルキルまたは $Y-Z$ であり、 $Y$ は、 $-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-CONH-$ 、 $-(CH_2)_qO-$ 、 $-(CH_2)_qNH-$ 、および $-(CH_2)_q$

S(O)<sub>r</sub>—からなる群から選択され、qは0から6までの整数であり、rは0、1または2であり、Zは、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アミノ、アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル基である]

【請求項8】 R<sub>3</sub> がHであり、R<sub>2</sub> が下式である、請求項1に記載の化合物。

【化9】



[式中、mは0、1、2、または3であり、

R<sub>5</sub> は、H、アザビシクロアルキルまたはY—Zであり、Yは、共有結合、—C(O)—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>—、—S(O)<sub>2</sub>—、—C(O)O—、—SO<sub>2</sub>NH—、—CONH—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NH—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)—、—C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>—および—(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>S(O)<sub>r</sub>—からなる群から選択され、—(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NH—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)—、—C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>—および—(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>S(O)<sub>r</sub>—のアルキル部分がハロゲン、ヒドロキシまたはアルキル基によって置換されていてもよく、qは0から6までの整数であり、rは0、1または2であり、Zは、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換アルコキシ、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル基であり、

またはYおよびZは一緒になって、天然または非天然アミノ酸であり、それらはアミン窒素がモノアルキル化またはジアルキル化されていてもよく、

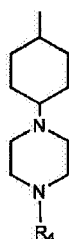
R<sub>6</sub> は、水素、ヒドロキシ、オキソ、置換または非置換アルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アルコキ



シカルボニル、置換または非置換アルコキシアルキル、置換または非置換アミノカルボニル、置換または非置換アルキルカルボニル、置換または非置換アリールカルボニル、置換または非置換ヘテロシクリルカルボニル、置換または非置換アミノアルキル、および置換または非置換アリールアルキルからそれぞれ独立して選択される1個または複数個の置換基を表し、ただし窒素原子に隣接する炭素原子はヒドロキシ基によって置換されていない]

【請求項9】  $R_3$  がHであり、 $R_2$  が下式である、請求項1に記載の化合物。

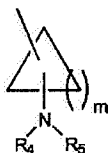
【化10】



[式中、 $R_4$  は、H、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アザビシクロアルキルまたはY-Zであり、Yは、 $-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-CONH-$ 、 $-(CH_2)_qO-$ 、 $-(CH_2)_qNH-$ 、および $-(CH_2)_qS(O)_r-$ からなる群から選択され、 $q$ は0から6までの整数であり、 $r$ は0、1または2であり、Zは、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル基である]

【請求項10】  $R_3$  がHであり、 $R_2$  が下式である、請求項1に記載の化合物。

【化11】



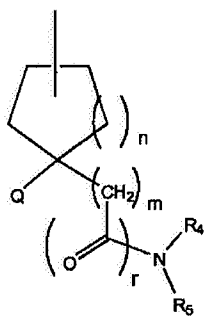
[式中、 $m$ は1から6までの整数であり、

$R_4$  および  $R_5$  はそれぞれ独立して、H、置換もしくは非置換アザビシクロアルキルまたは  $Y-Z$  であり、 $Y$ は、 $-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-CONH-$ 、 $-(CH_2)_qO-$ 、 $-(CH_2)_qNH-$ 、および  $-(CH_2)_qS(O)_r-$  からなる群から選択され、 $q$ は0から6までの整数であり、 $r$ は0、1または2であり、 $Z$ は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル基であり、または

$R_4$ 、 $R_5$  およびそれらが結合する窒素原子は一緒になって、3、4、5、6もしくは7員、置換もしくは非置換複素環式、または置換もしくは非置換複素二環式基を形成する]

【請求項11】  $R_3$  がHであり、 $R_2$  が下式である、請求項1に記載の化合物。

【化12】



[式中、 $n$ は0から4までの整数であり、

$r$ は0であり、 $m$ は1から6までの整数であり、または

$r$ は1であり、 $m$ は0から6までの整数であり、

$Q$ は $-OR_6$  または  $-NR_4R_5$  であり、

$R_4$  および  $R_5$  はそれぞれ独立して、H、置換もしくは非置換アザビシクロアルキルまたは  $Y-Z$  であり、 $Y$ は、 $-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-CONH-$ 、 $-(CH_2)_qO-$

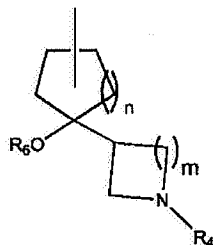
、 $-(CH_2)_qNH-$ 、および $-(CH_2)_qS(O)_r-$ からなる群から選択され、 $q$ は0から6までの整数であり、 $r$ は0、1または2であり、 $Z$ は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルコキシ、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル基であり、または

$R_4$ 、 $R_5$  およびそれらが結合する窒素原子は一緒になって、3、4、5もしくは6員、置換もしくは非置換複素環式基を形成し、

$R_6$  は水素、または置換もしくは非置換アルキル基である]

【請求項12】  $R_3$  がHであり、 $R_2$  が下式である、請求項1に記載の化合物。

【化13】



[式中、 $n$ は0から4までの整数であり、

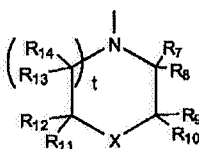
$m$ は0から6までの整数であり、

$R_4$  は、H、置換もしくは非置換アザビシクロアルキルまたは $Y-Z$ であり、 $Y$ は、 $-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-CONH-$ 、 $-(CH_2)_qO-$ 、 $-(CH_2)_qNH-$ 、および $-(CH_2)_qS(O)_r-$ からなる群から選択され、 $q$ は0から6までの整数であり、 $r$ は0、1または2であり、 $Z$ は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル基であり、

$R_6$  は水素、または置換もしくは非置換アルキル基である]

【請求項13】  $R_4$ 、 $R_5$  および窒素原子が一緒になって、下式の複素環式基を形成する、請求項10に記載の化合物。

【化14】



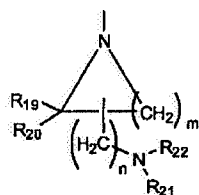
〔式中、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  および  $R_{14}$  はそれぞれ独立して低級アルキルまたは水素であり、または置換基  $R_7$  および  $R_8$ 、 $R_9$  および  $R_{10}$ 、 $R_{11}$  および  $R_{12}$ 、または  $R_{13}$  および  $R_{14}$  の少なくとも1対が一緒になって酸素原子であり、または  $R_7$  および  $R_9$  のうち少なくとも1個はシアノ、 $\text{CONHR}_{15}$ 、 $\text{COOR}_{15}$ 、 $\text{CH}_2\text{OR}_{15}$  または  $\text{CH}_2\text{NR}_{15}$  ( $R_{16}$ ) であり、 $R_{15}$  および  $R_{16}$  はそれぞれ独立して、H、アザビシクロアルキルまたはV-Lであり、Vは、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NH}-$ 、および  $-(\text{CH}_2)_q\text{S}(\text{O})_r-$  からなる群から選択され、 $p$  は0から6までの整数であり、 $q$  は0から6までの整数であり、 $r$  は0、1または2であり、Lは、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル基であり、または  $R_{15}$ 、 $R_{16}$  および窒素原子は一緒になって、3、4、5、6もしくは7員、置換もしくは非置換複素環式、または置換もしくは非置換複素二環式基を形成し、

XはO、S、SO、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CHOR}_{17}$  または  $\text{NR}_{17}$  であり、 $R_{17}$  は水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アリールアルキル、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{17}$ 、または  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{18}$  であり、 $R_{18}$  は水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換アリールアルキルであり、

$t$  は0または1である]

【請求項14】  $R_4$ 、 $R_5$  および窒素原子が一緒になって、下式の複素環を形成する、請求項10に記載の化合物。

【化15】



[式中、 $R_{19}$  および  $R_{20}$  はそれぞれ独立して水素または低級アルキルであり、または  $R_{19}$  および  $R_{20}$  は一緒になって酸素原子であり、

$R_{21}$  および  $R_{22}$  はそれぞれ独立して、H、置換もしくは非置換アザビシクロアルキルまたはV-Lであり、Vは、 $-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-CONH-$ 、 $-(CH_2)_qO-$ 、 $-(CH_2)_qNH-$ 、および  $-(CH_2)_qS(O)_r-$  からなる群から選択され、 $p$  は0から6までの整数であり、 $q$  は0から6までの整数であり、 $r$  は0、1または2であり、Lは、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル基であり、または

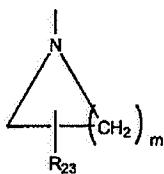
$R_{21}$ 、 $R_{22}$  および窒素原子は一緒になって、3、4、5もしくは6員、置換または非置換複素環式基を形成し、

$m$  は1から6までの整数であり、

$n$  は0から6までの整数である]

【請求項15】  $R_4$ 、 $R_5$  および窒素原子が一緒になって、下式の複素環式基を形成する、請求項10に記載の化合物。

【化16】



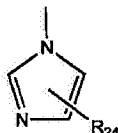
[式中、 $m$  は1から6までの整数であり、

$R_{23}$  は  $CH_2OH$ 、 $NRR'$ 、 $C(O)NRR'$  または  $COOR$  であり、 $R$

および $R'$  はそれぞれ独立して水素または置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換アリールアルキルである]

【請求項16】  $R_4$ 、 $R_5$  および窒素原子が一緒になって、下式の複素環式基を形成する、請求項10に記載の化合物。

【化17】

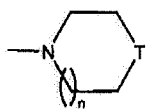


[式中、 $R_{24}$  は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換アリールアルキル、カルボキシル、シアノ、 $C(O)OR_{25}$ 、 $CH_2OR_{25}$ 、 $CH_2NR_{26}R_{27}$  または  $C(O)NHR_{26}$  であり、 $R_{25}$  は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アリールアルキル、置換もしくは非置換複素環式、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルであり、 $R_{26}$  および  $R_{27}$  はそれぞれ独立して、H、置換もしくは非置換アザビシクロアルキルまたはV-Lであり、Vは、 $-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-CONH-$ 、 $-(CH_2)_qO-$ 、 $-(CH_2)_qNH-$ 、および  $-(CH_2)_qS(O)_r-$  からなる群から選択され、pは0から6までの整数であり、qは0から6までの整数であり、rは0、1または2であり、Lは、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル基であり、または

$R_{26}$ 、 $R_{27}$  および窒素原子は一緒になって、3、4、5もしくは6員、置換もしくは非置換複素環式基を形成する]

【請求項17】  $R_4$  および  $R_5$  のうち少なくとも1個が式Y-Zであり、Zが下式である、請求項10に記載の化合物。

【化18】



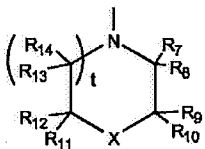
[式中、TはC(O)、S、SO、SO<sub>2</sub>、CHORまたはNRであり、Rは水素または置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換アリールアルキル基であり、

nは0、1または2である]

【請求項18】 R<sub>4</sub> およびR<sub>5</sub> のうち少なくとも1個が式Y-Zであり、Zが式-N(R<sub>28</sub>)R<sub>29</sub>であり、R<sub>28</sub> およびR<sub>29</sub> がそれぞれ独立して、置換もしくは非置換カルボキシアルキル、置換もしくは非置換アルコキシカルボニルアルキル、置換もしくは非置換ヒドロキシアルキル、置換もしくは非置換アルキルスルホニル、置換もしくは非置換アルキルカルボニル、または置換もしくは非置換シアノアルキルであり、またはR<sub>28</sub> およびR<sub>29</sub> が窒素原子と一緒になって5もしくは6員、置換もしくは非置換複素環式基を形成する、請求項10に記載の化合物。

【請求項19】 R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> および窒素原子と一緒になって、下式の複素環を形成する、請求項11に記載の化合物。

【化19】



[式中、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub> およびR<sub>14</sub> はそれぞれ独立して低級アルキルまたは水素であり、または置換基R<sub>7</sub> およびR<sub>8</sub>、R<sub>9</sub> およびR<sub>10</sub>、R<sub>11</sub> およびR<sub>12</sub>、またはR<sub>13</sub> およびR<sub>14</sub> の少なくとも1対は一緒になって酸素原子であり、またはR<sub>7</sub> およびR<sub>9</sub> のうち少なくとも1個はシアノ、CONHR<sub>15</sub>、COOR<sub>15</sub>、CH<sub>2</sub>OR<sub>15</sub> またはCH<sub>2</sub>NR<sub>15</sub> (R<sub>16</sub>)であり、R<sub>15</sub> およびR<sub>16</sub> はそれぞれ独立して、H、置換も

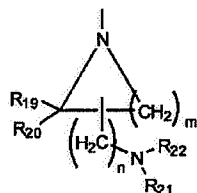
しくは非置換アザビシクロアルキルまたはV-Lであり、Vは、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NH}-$ 、および $-(\text{CH}_2)_q\text{S}(\text{O})_r-$ からなる群から選択され、pは0から6までの整数であり、qは0から6までの整数であり、rは0、1または2であり、Lは、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルであり、または $\text{R}_{15}$ 、 $\text{R}_{16}$  および窒素原子は一緒になって、3、4、5、6もしくは7員、置換もしくは非置換複素環式もしくは複素二環式基を形成し、

XはO、S、SO、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CHOR}_{17}$  または $\text{NR}_{17}$  であり、 $\text{R}_{17}$  は水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アリールアルキル、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{18}$ 、または $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{18}$  であり、 $\text{R}_{18}$  は水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換アリールアルキルであり、

tは0または1である]

【請求項20】  $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$  および窒素原子が一緒になって、下式の複素環を形成する、請求項11に記載の化合物。

【化20】



[式中、 $\text{R}_{19}$  および $\text{R}_{20}$  はそれぞれ独立して水素または低級アルキルであり、または $\text{R}_{19}$  および $\text{R}_{20}$  は一緒になって酸素原子であり、

$\text{R}_{21}$  および $\text{R}_{22}$  はそれぞれ独立して、H、置換もしくは非置換アザビシクロアルキルまたはV-Lであり、Vは、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_q$



O—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NH—、および—(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>S(O)<sub>r</sub>—からなる群から選択され、pは0から6までの整数であり、qは0から6までの整数であり、rは0、1または2であり、Lは、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル基であり、または

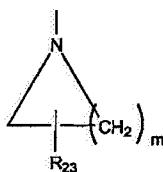
R<sub>21</sub>、R<sub>22</sub> および窒素原子は一緒になって、3、4、5もしくは6員、置換もしくは非置換複素環式基を形成し、

mは1から6までの整数であり、

nは0から6までの整数である]

【請求項21】 R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> および窒素原子が一緒になって、下式の複素環式基を形成する、請求項11に記載の化合物。

【化21】

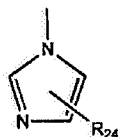


[式中、mは1から6までの整数であり、

R<sub>23</sub> はCH<sub>2</sub>OH、NRR'、C(O)NRR' またはCOORであり、Rは水素、または置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換アリールアルキル基である]

【請求項22】 R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> および窒素原子が一緒になって、下式の複素環式基を形成する、請求項11に記載の化合物。

【化22】



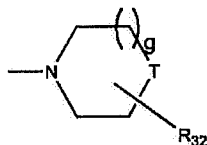
[式中、R<sub>24</sub> は置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換アリールアルキル、カルボキシル、シアノ、C(O)

$\text{OR}_{25}$ 、 $\text{CH}_2\text{OR}_{25}$ 、 $\text{CH}_2\text{NR}_{26}\text{R}_{27}$  または  $\text{C}(\text{O})\text{NHR}_{26}$  であり、 $\text{R}_{25}$  は置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アリールアルキル、置換もしくは非置換複素環式、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアリール基であり、 $\text{R}_{26}$  および  $\text{R}_{27}$  はそれぞれ独立して、 $\text{H}$ 、置換もしくは非置換アザビシクロアルキルまたは  $\text{V-L}$  であり、 $\text{V}$  は、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NH}-$ 、および  $-(\text{CH}_2)_q\text{S}(\text{O})_r-$  からなる群から選択され、 $p$  は 0 から 6 までの整数であり、 $q$  は 0 から 6 までの整数であり、 $r$  は 0、1 または 2 であり、 $\text{L}$  は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル基であり、または

$\text{R}_{26}$ 、 $\text{R}_{27}$  および窒素原子は一緒になって、3、4、5 もしくは 6 員、置換もしくは非置換複素環式基を形成する]

【請求項 23】  $\text{R}_4$  および  $\text{R}_5$  のうち少なくとも 1 個が式  $\text{Y-Z}$  であり、 $\text{Z}$  が下式である、請求項 11 に記載の化合物。

【化 23】



[式中、 $g$  は 0 または 1 であり、

$\text{T}$  は  $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{SO}$ 、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CHOR}_{17}$  または  $\text{NR}_{17}$  であり、 $\text{R}_{17}$  は水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アリールアルキル、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{18}$ 、または  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{18}$  であり、 $\text{R}_{18}$  は水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換アリールアルキルであり、 $\text{R}_{32}$  は水素、シアノ、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換アルコキシアルキル、置

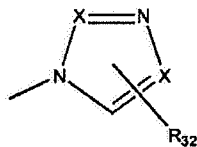
換もしくは非置換ヒドロキシアシル、置換もしくは非置換アミノカルボニル、置換もしくは非置換アルキルカルボニル、または置換もしくは非置換アリールアルキルである]

【請求項24】  $R_4$  および  $R_5$  のうち少なくとも1個が式Y-Zであり、Zが式-N ( $R_{28}$ )  $R_{29}$  であり、 $R_{28}$  および  $R_{29}$  がそれぞれ独立して、置換もしくは非置換カルボキシアシル、置換もしくは非置換アルコキシカルボニルアルキル、置換もしくは非置換ヒドロキシアシル、置換もしくは非置換アルキルスルホニル、置換もしくは非置換アルキルカルボニルまたは置換もしくは非置換シアノアルキルであり、または  $R_{28}$  および  $R_{29}$  が窒素原子と一緒にあって5もしくは6員、置換もしくは非置換複素環式基を形成する、請求項11に記載の化合物。

【請求項25】  $R_5$  が式Y-Zであり、Zが式-N ( $R_{30}$ )  $R_{31}$  であり、 $R_{30}$  および  $R_{31}$  がそれぞれ独立して、水素、アルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシアシル、ヒドロキシアシル、アミノカルボニル、シアノ、アルキルカルボニルまたはアリールアルキルである、請求項8に記載の化合物。

【請求項26】  $R_5$  が式Y-Zであり、Zが下式である、請求項8に記載の化合物。

【化24】

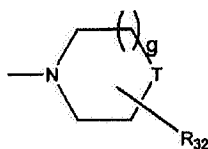


[式中、Xはそれぞれ独立して、CHまたはNであり、

$R_{32}$  は水素、シアノ、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換アルコキシアシル、置換もしくは非置換ヒドロキシアシル、置換もしくは非置換アミノカルボニル、置換もしくは非置換アルキルカルボニル、または置換もしくは非置換アリールアルキル基である]

【請求項27】  $R_5$  が式Y-Zであり、Zが下式である、請求項8に記載の化合物。

【化25】

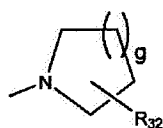


[式中、gは0または1であり、

TはO、S、SO、SO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>、CHOR<sub>17</sub> またはNR<sub>17</sub> であり、R<sub>17</sub> は水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アリールアルキル、C(O)NH<sub>2</sub>、-C(NH)NH<sub>2</sub>、-C(O)R<sub>17</sub>、または-C(O)OR<sub>18</sub> であり、R<sub>18</sub> は水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換アリールアルキルであり、R<sub>32</sub> は水素、シアノ、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換アルコシアルキル、置換もしくは非置換ヒドロキシアルキル、置換もしくは非置換アミノカルボニル、置換もしくは非置換アルキルカルボニル、または置換もしくは非置換アリールアルキル基である]

【請求項28】  $R_5$  が式Y-Zであり、Zが下式である、請求項8に記載の化合物。

【化26】



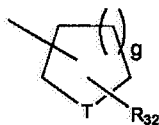
[式中、gは0、1または2であり、

R<sub>32</sub> は水素、シアノ、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換アルコシアルキル、置換もしくは非置換ヒドロキシアルキル、置換もしくは非置換アミノカルボニル、置換もしくは

非置換アルキルカルボニル、または置換もしくは非置換アリールアルキル基である]

【請求項29】  $R_5$  が式Y-Zであり、Zが下式である、請求項8に記載の化合物。

【化27】



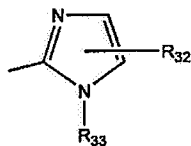
[式中、TはC(O)、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>、CHOR<sub>17</sub> またはNR<sub>17</sub>であり、R<sub>17</sub>は水素、置換もしくは非置換アルキル、アリール、アリールアルキル、-C(NH)NH<sub>2</sub>、-C(O)R<sub>18</sub>、または-C(O)OR<sub>18</sub>であり、R<sub>18</sub>は水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換アリールアルキルであり、

gは0または1であり、

R<sub>32</sub>は水素、シアノ、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換アルコキシアルキル、置換もしくは非置換ヒドロキシアルキル、置換もしくは非置換アミノカルボニル、置換もしくは非置換アルキルカルボニル、または置換もしくは非置換アリールアルキル基である]

【請求項30】  $R_5$  が式Y-Zであり、Zが下式である、請求項8に記載の化合物。

【化28】



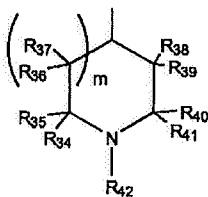
[式中、R<sub>32</sub>は水素、シアノ、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換アルコキシアルキル、置換もし

くは非置換ヒドロキシアルキル、置換もしくは非置換アミノカルボニル、アルキルカルボニル、置換もしくは非置換チオアルコキシまたは置換もしくは非置換アリールアルキル基であり、

$R_{33}$  は水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換アルコキシアルキル、置換もしくは非置換アミノカルボニル、ペルハロアルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキルカルボニル、または置換もしくは非置換アリールアルキルである]

【請求項31】  $R_3$  がHであり、 $R_2$  が下式である、請求項1に記載の化合物。

【化29】

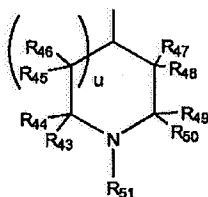


[式中、 $m$ は0または1であり、

$R_{34}$ 、 $R_{35}$ 、 $R_{36}$ 、 $R_{37}$ 、 $R_{38}$ 、 $R_{39}$ 、 $R_{40}$  および  $R_{41}$  はそれぞれ独立してメチルまたは水素であり、または置換基  $R_{34}$  および  $R_{35}$ 、 $R_{36}$  および  $R_{37}$ 、 $R_{38}$  および  $R_{39}$ 、または  $R_{40}$  および  $R_{41}$  のうち少なくとも1対は一緒になって酸素原子であり、 $R_{42}$  は独立して、H、置換もしくは非置換アザビシクロアルキルまたはY-Zであり、Yは、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NH}-$ 、および  $-(\text{CH}_2)_q\text{S}(\text{O})_r-$  からなる群から選択され、 $p$ は0から6までの整数であり、 $q$ は0から6までの整数であり、 $r$ は0、1または2であり、Zは、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル基であり、または

R<sub>42</sub> は下式であり、

【化30】



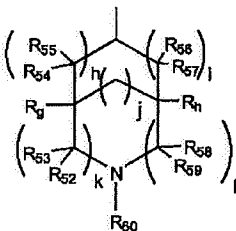
uは0または1であり、

R<sub>43</sub>、R<sub>44</sub>、R<sub>45</sub>、R<sub>46</sub>、R<sub>47</sub>、R<sub>48</sub>、R<sub>49</sub> および R<sub>50</sub> はそれぞれ独立してメチルまたは水素であり、

または置換基 R<sub>43</sub> および R<sub>44</sub>、R<sub>45</sub> および R<sub>46</sub>、R<sub>47</sub> および R<sub>48</sub>、または R<sub>49</sub> および R<sub>50</sub> のうち少なくとも1対は一緒になって酸素原子であり、R<sub>51</sub> は独立して、H、置換もしくは非置換アザビシクロアルキルまたは V-L であり、Vは、-C(O)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>-、-C(O)O-、-SO<sub>2</sub>NH-、-CONH-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NH-、および -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>S(O)<sub>r</sub>- からなる群から選択され、pは0から6までの整数であり、qは0から6までの整数であり、rは0、1または2であり、Lは、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルである]

【請求項32】 R<sub>3</sub> がHであり、R<sub>2</sub> が下式である、請求項1に記載の化合物。

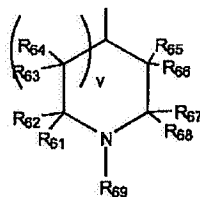
【化31】



[式中、h、i、j、k および l は独立して0または1であり、

$R_{6.0}$  は下式であり、

## 【化 3 2】



R<sub>61</sub>、R<sub>62</sub>、R<sub>63</sub>、R<sub>64</sub>、R<sub>65</sub>、R<sub>66</sub>、R<sub>67</sub> および R<sub>68</sub> はそれぞれ独立して低級アルキルまたは水素であり、または置換基 R<sub>61</sub> および R<sub>62</sub>、R<sub>63</sub> および R<sub>64</sub>、R<sub>65</sub> および R<sub>66</sub>、ならびに R<sub>67</sub> および R<sub>68</sub> のうち少なくとも 1 対は一緒になって酸素原子であり、R<sub>69</sub> は H、置換もしくは非置換アザビシクロアルキルまたは V-1 であり、V は、-C(O)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)O-, -SO<sub>2</sub>NH-, -CONH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NH-, および -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>S(O)<sub>r</sub>- からなる群から選択され、p は 0 から 6 までの整数であり、q は 0 から 6 までの整数であり、r は 0、1 または 2 であり、L は、置換もしくは非置換アルキ



ル、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルである]

【請求項33】 患者において1種類または複数のプロテインキナーゼ活性を阻害する方法であって、治療有効量の請求項1に記載の化合物、またはその生理学的に許容される塩、プロドラッグまたは生物学的に活性な代謝物を前記患者に投与することを含む方法。

【請求項34】 前記プロテインキナーゼがKDR、FGFR-1、PDGFR $\beta$ 、PDGFR $\alpha$ 、IGF-1R、c-Met、Flt-1、Flt-4、TIE-2、TIE-1、Lck、Src、fyn、Lyn、Blk、hck、fgrおよびyesからなる群から選択される、請求項33に記載の方法。

【請求項35】 患者において過増殖性障害に影響を及ぼす方法であって、治療有効量の請求項1に記載の化合物、またはその生理学的に許容される塩、プロドラッグまたは生物学的に活性な代謝物を前記患者に投与することを含む方法。

【請求項36】 患者において血管形成に影響を及ぼす方法であって、治療有効量の請求項1に記載の化合物、またはその生理学的に許容される塩、プロドラッグまたは生物学的に活性な代謝物を前記患者に投与することを含む方法。

【請求項37】 プロテインキナーゼがプロテインセリン/スレオニンキナーゼまたはプロテインチロシンキナーゼである、請求項33に記載の方法。

【請求項38】 患者において1個または複数の潰瘍を治療する方法であって、治療有効量の請求項1に記載の化合物、またはその生理学的に許容される塩、プロドラッグまたは生物学的に活性な代謝物を前記患者に投与することを含む方法。

【請求項39】 その潰瘍または複数の潰瘍が細菌感染もしくは真菌感染に起因し、またはその潰瘍もしくは複数の潰瘍がモーレン潰瘍であり、またはその潰瘍もしくは複数の潰瘍が潰瘍性大腸炎の症状である、請求項38に記載の方法。

【請求項40】 患者において状態を治療する方法であって、治療有効量の請求項1に記載の化合物、またはその生理学的に許容される塩、プロドラッグま

たは生物学的に活性な代謝物を前記患者に投与することを含み、前記状態が、眼状態、心血管状態、癌、クローフカセ（P O E M S）症候群、糖尿病状態、鎌状赤血球貧血、慢性炎症、全身性エリテマトーデス、糸球体腎炎、滑膜炎、炎症性腸疾患、クローン病、糸球体腎炎、リウマチ様関節炎、骨関節症、多発性硬化症、移植片拒絶反応、ライム病、敗血症、フォンヒッペルリンドウ病、類天疱瘡、乾癬、パジェット病、腎多嚢胞病、線維症、サルコイドーシス、肝硬変、甲状腺炎、過粘稠度症候群、オスラー-ウェーバー-ランジュ病、慢性閉塞性肺疾患、喘息または火傷による浮腫、外傷、放射線、脳卒中、低酸素症、虚血、卵巣過剰刺激症候群、子癇前症、月経性子宮出血、子宮内膜症、または単純ヘルペス、帯状疱疹、ヒト免疫不全ウイルス、パラポックスウイルス、原虫もしくはトキソプラズマ症による感染である方法。

【請求項41】 眼状態が、眼または黄斑浮腫、眼新生血管病、強膜炎、放射角膜切開、ブドウ膜炎、硝子体炎（v i t r i t i s）、近視、視窩（o p t i c p i t）、慢性網膜剥離、レーザー治療後の合併症、結膜炎、スタルガルト病、イールス病、網膜症または黄斑変性である、請求項40に記載の方法。

【請求項42】 心血管状態が、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、虚血／再灌流障害、血管閉塞または頸動脈閉塞性疾患である、請求項40に記載の方法。

【請求項43】 癌が、固形腫瘍、肉腫、線維肉腫、骨腫、黒色腫、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、グリア芽細胞腫、神経芽細胞腫、奇形癌腫、造血悪性腫瘍、カポジ肉腫、ホジキン病、リンパ腫、骨髄腫、白血病または悪性腹水症である、請求項40に記載の方法。

【請求項44】 糖尿病性状態が、インスリン依存性糖尿病緑内障、糖尿病性網膜症または微小血管障害である、請求項40に記載の方法。

【請求項45】 患者において受精率を減少させる方法であって、前記方法が、有効量の請求項1に記載の化合物、またはその生理学的に許容される塩、プロドラッグまたは生物学的に活性な代謝物を投与するステップを含む方法。

【請求項46】 化合物、またはその生理学的に許容される塩、プロドラッグまたは生物学的に活性な代謝物を、血管形成または脈管形成を促進するのに有

効な量で投与する、請求項36に記載の方法。

【請求項47】 プロテインキナーゼがT i e-2である、請求項34に記載の方法。

【請求項48】 式Iの化合物、またはその生理学的に許容される塩、プロドラッグまたは生物学的に活性な代謝物を、前血管形成 (p r o - a n g i o g e n i c) 増殖因子と組み合わせて投与する、請求項46に記載の方法。

【請求項49】 前血管形成増殖因子がV E G F、V E G F-B、V E G F-C、V E G F-D、V E G F-E、H F G、F G F-1、F G F-2、それらの誘導体または抗イオドタイプの (a n t i i o d o t y p i c) 抗体からなる群から選択される、請求項48に記載の方法。

【請求項50】 患者が貧血、虚血、移植拒絶反応、創傷、壊疽または壊死に罹患している、請求項46に記載の方法。

【請求項51】 プロテインキナーゼ活性が、T細胞活性化、B細胞活性化、肥満細胞脱顆粒、単球活性化、炎症性反応の増強またはそれらの組み合わせに関与する、請求項33に記載の方法。

【請求項52】  $R_3$  がHであり、 $R_2$  が、 $-Z^{101}-Z^{102}$  であり、 $Z^{101}$  が共有結合、 $-(C_1 \sim C_6)-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)-O-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)-C(O)-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)-C(O)O-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)-C(O)-NH-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)-C(O)-N((C_1 \sim C_6))-$  または置換フェニル基であり、

$Z^{102}$  が水素、置換もしくは非置換アルキル基、または置換もしくは非置換、飽和もしくは不飽和複素環式基である、請求項1に記載の化合物。

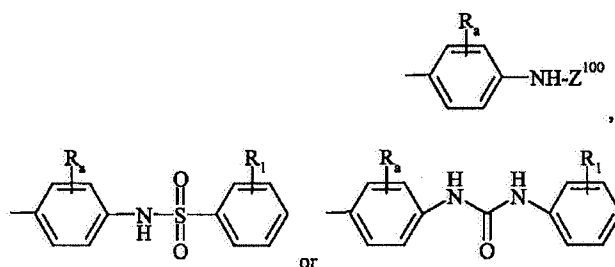
【請求項53】  $Z^{101}$  が $-CH_2-C(O)O-$ 、 $-CH_2-C(O)-$ 、 $-CH_2-C(O)-NH-$ 、 $-CH_2-C(O)-N(Me)-$ 、 $-CH(Me)-C(O)O-$ 、 $-(CH_2)_3-C(O)O-$ 、 $-CH(Me)-C(O)-NH-$ 、および $-(CH_2)_3-C(O)-NH-$  からなる群から選択され、

$Z^{102}$  が水素、メチル、エチル、N, N-ジメチルアミノエチル、N, N-ジエチルアミノエチル、2-フェニル-2-ヒドロキシエチル、モルホリノ、ピ

ペラジニル、N-メチルピペラジニルおよび2-ヒドロキシメチルピロリジニル  
 からなる群から選択される、請求項52に記載の化合物。

【請求項54】  $R_1$  が下式である、請求項53に記載の化合物。

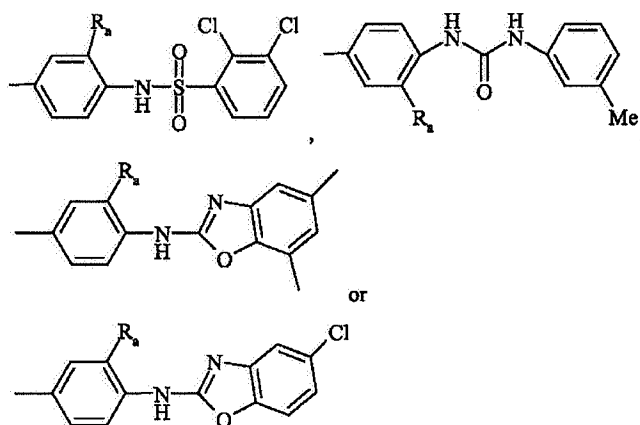
【化33】



[式中、 $Z^{100}$  は置換もしくは非置換ベンゾオキサゾリル、または置換もしくは非置換ベンゾチアゾリルである]

【請求項55】  $R_1$  が下式である、請求項8、9、10または53に記載の化合物。

【化34】

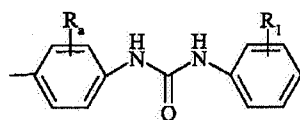


[式中、ただ1個の $R_2$ があり、それがHまたはFである]

【請求項56】  $Z^{101}$  が共有結合であり、 $Z^{102}$  が置換されていてもよいピリジルである、請求項52に記載の化合物。

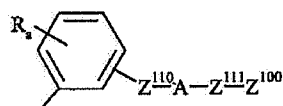
【請求項57】  $R_1$  が下式である、請求項56に記載の化合物。

【化35】



【請求項58】  $R_3$  がHであり、  
 $R_2$  がシクロペンチルであり、  
 $R_1$  が下式である、請求項1に記載の化合物。

【化36】



【請求項59】  $Z^{110}$  が水素であり、  
 $A$  がOであり、 $Z^{100}$  が置換されていてもよいフェニル、フラニルまたはチエニルであり、 $Z^{100}$  がF、COOH、NO<sub>2</sub>、OMe、-COOMe、OCF<sub>3</sub> およびCF<sub>3</sub> からなる群からそれぞれ独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、請求項58に記載の化合物。

【請求項60】  $Z^{110}$  が水素であり、  
 $A$  が-O-、-O-(CR<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-または-O-(CR<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-であり、

$n$  がそれぞれの出現時に0から3であり、  
 $Z^{100}$  が、シクロヘキシル、フェニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、イソオキサゾリルおよびピペリジニルからなる群から選択される置換されていてもよい基であり、 $Z^{100}$  がアルキル、アルコキシ、ハロ、ヒドロキシおよびアルコキシカルボニルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、請求項58に記載の化合物。

【請求項61】  $R_2$  が、シクロブチルおよびシクロヘキシルからなる群から選択される置換されていてもよい基である、請求項58に記載の化合物。

【請求項62】  $R_2$  が、ヒドロキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、カ

ルボキシアルキルおよびフェニルアルコキシアルキルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、請求項61に記載の化合物。

【請求項63】  $R_1$  が4-フェノキシフェニルである、請求項62に記載の化合物。

【請求項64】  $m$  が2であり、 $a$  が0であり、 $R_6$  がHであり、 $b$  が1または2であり、 $R_4$  および  $R_5$  がそれぞれ水素である、請求項6に記載の化合物。

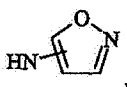
【請求項65】  $m$  が0、1または2であり、 $R_6$  が水素であり、 $R_5$  がHまたはY-Zであり、

Yが、共有結合、 $-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_qO-$ 、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_qC(O)-$ または $-C(O)(CH_2)_q-$ であり、 $-(CH_2)_qO-$ 、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_qC(O)-$ および $-C(O)(CH_2)_q-$ のアルキル部分がハロゲン、ヒドロキシまたはアルキル基によって置換されていてもよく、

Zが水素、アルキル、置換されていてもよいアルキル、アルコキシアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロアリアル、または置換されていてもよいアミノである、請求項8に記載の化合物。

【請求項66】 Zが、水素、メチル、エチル、ヒドロキシメチル、メトキシエチル、N-メチルピペリジニル、(t-ブトキシカルボニル)(ヒドロキシ)-ピペリジニル、ヒドロキシピペリジニル、(ヒドロキシメチル)ピペリジニル、(ヒドロキシ)(メチル)-ピペリジニル、モルホリノ、(メトキシエチル)ピペリジニル、メチルピペリジニル、4-ピペリジニルピペリジニル、イミダゾリル、メチルイミダゾリル、N-メチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、N-イソプロピルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、2,3-ジヒドロキシプロピルアミノ、2-ヒドロキシエチルアミノ、3-ヒドロキシプロピルアミノ、メトキシエチルアミノ、エトキシカルボニルメチルアミノ、フェニルメチルアミノ、N-メチル-N-メトキシアミノ、

【化37】

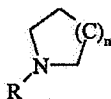


フラニルメチルアミノ、ピペリジニルエチルアミノ、N-(2-N, N-ジメチルアミノエチル)-N-メチルアミノ、2-N, N-ジメチルアミノエチルアミノ、N-メチル-N-(N-メチルピペリジン-4-イル)アミノ、2-モルホリノ-エチルアミノ、3-モルホリノ-プロピルアミノ、3-イミダゾリルプロピルアミノ、または3-(2-オキソピロリジニル)プロピルアミノである、請求項65に記載の化合物。

【請求項67】 mが2であり、 $R_5$ がY-Zであり、Yが-C(O)-であり、

Zが下式である、請求項8に記載の化合物。

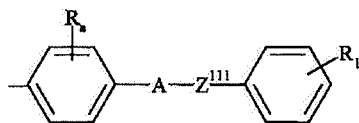
【化38】



[式中、nは0、1、2または3である]

【請求項68】  $R_4$ が水素またはメチルであり、 $R_1$ が下式である、請求項9に記載の化合物。

【化39】



[式中、AはO、-N(R)-および-N(R)C(O)-からなる群から選択され、

$Z^{III}$ は-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-シクロアルキル-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-であり、

Rは水素またはアルキルであり、

nは0から5であり、

R<sub>a</sub>は、H、OH、F、Cl、メチルおよびメトキシからなる群からそれぞれ独立して選択される1個または複数個の置換基であり、

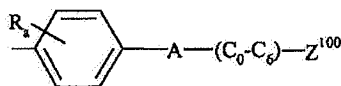
R<sub>b</sub>は、H、CN、F、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、メチル、メトキシおよび置換されていてもよいアミノ基からなる群からそれぞれ独立して選択される1個または複数個の置換基であり、

前記アミノ基は、アルキル、アルコキシアリル、フェニル、置換フェニル、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択される1個または複数個の基で置換されていてもよい]

【請求項69】 R<sub>b</sub>が4-メチルフェニルチオまたは2-ピリジニルチオである、請求項68に記載の化合物。

【請求項70】 R<sub>1</sub>が下式である、請求項9に記載の化合物。

【化40】

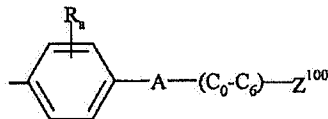


[式中、Z<sup>100</sup>はベンゾ[b]チオフェン、フラニルおよびチオフェンからなる群から選択される]

【請求項71】 R<sub>a</sub>がアルコキシであり、Aが-NH-C(O)-であり、AとZ<sup>100</sup>の間に共有結合がある、請求項9Cに記載の化合物。

【請求項72】 R<sub>1</sub>が下式である、請求項1、8または9に記載の化合物。

【化41】



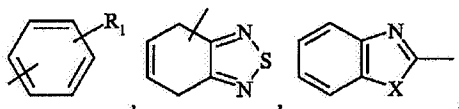
[式中、Aは、-N(R)-C(O)-N(R)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R)-C(O)-N(R)-、-N(R)-、および-N(R)-SO<sub>2</sub>-からなる群か



ら選択され、Rは水素またはアルキルであり、

$Z^{100}$  は

【化42】



ピリジニル、チアゾリル、フラニル、ベンゾフラニルまたはオキサゾリルであり、

XはS、OまたはNRであり、Rはそれぞれの出現時に独立してHまたはMeであり、

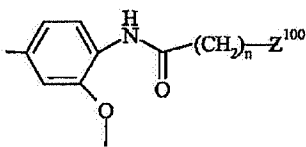
R<sub>a</sub>は、HおよびFからなる群からそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基であり、

R<sub>b</sub>は、H、F、Cl、Br、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、アルキル、アルコキシおよびアルコシカルボニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1個または複数の置換基である]

【請求項73】 R<sub>4</sub>がメチルであり、mが1、2または3であり、R<sub>5</sub>がY-Zであり、Yが-C(O)O-、-C(O)-または-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-であり、Zがアミノアルキル、N-アルキルアミノ、N,N-ジアルキルアミノまたはヒドロキシアリルアミノアルキルである、請求項72に記載の化合物。

【請求項74】 R<sub>4</sub>がメチルであり、R<sub>1</sub>が下式である、請求項9に記載の化合物。

【化43】

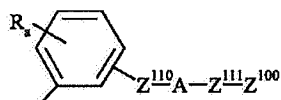


[式中、nは0から3であり、 $Z^{100}$  は、インドリル、インデニル、メチルイ

ンデニル、メチルインドリル、ジメチルアミノフェニル、フェニル、シクロヘキシルおよびベンゾフラニルからなる群から選択される置換されていてもよい基である]

【請求項75】  $R_1$  が下式である、請求項9に記載の化合物。

【化44】



[式中、 $Z^{100}$  は、フェニル、イミダゾリル、インドリル、フラニル、ベンゾフラニルおよび2, 3-ジヒドロベンゾフラニルからなる群から選択される置換されていてもよい基であり、

$Z^{100}$  はF、Cl、CN、置換されていてもよいアルキル、-O-（置換されていてもよいアルキル）、 $-COOH$ 、 $-Z^{105}-C(O)N(R)_2$ 、 $-Z^{105}-N(R)-C(O)-Z^{200}$ 、 $-Z^{105}-N(R)-S(O)_2-Z^{200}$ 、および $-Z^{105}-N(R)-C(O)-N(R)-Z^{200}$  からなる群からそれぞれ独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよく、

$Z^{105}$  は共有結合または( $C_1 \sim C_6$ )であり、

$Z^{200}$  は、( $C_1 \sim C_6$ )、フェニルおよび- ( $C_1 \sim C_6$ ) -フェニルからなる群から選択される置換されていてもよい基であり、

$Z^{110}$  および $Z^{111}$  はそれぞれ独立して、共有結合、またはアルキル、ヒドロキシ、 $COOH$ 、CNもしくはフェニルで置換されていてもよい( $C_1 \sim C_3$ )基であり、

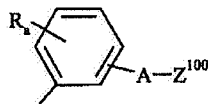
Aは、O、 $-N(R)-C(O)-N(R)-$ 、 $-N(R)-C(O)-O-$ 、 $-N(R)-$ または $-N(R)-C(O)-$ であり、RはHまたはアルキルである]

【請求項76】  $R_4$  がメチルである、請求項75に記載の化合物。

【請求項77】  $R_1$  が下式である、請求項8、9または10に記載の化合

物。

【化45】

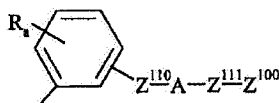


〔式中、 $Z^{100}$  は、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリルおよびベンゾイミダゾリルからなる群から選択される置換されていてもよい基である〕

【請求項78】  $R_4$  がメチルであり、Aが—NH—であり、ただ1個の $R_a$ があり、それがHまたはFであり、 $Z^{100}$  がアルキル、ハロ、 $CF_3$ 、およびアルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい、請求項77に記載の化合物。

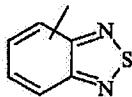
【請求項79】  $R_1$  が下式である、請求項9に記載の化合物。

【化46】



〔式中、 $Z^{100}$  は、フェニル、ピロリル、ピリジル、ベンゾイミダゾリル、ナフチルおよび

【化47】



からなる群から選択される置換されていてもよい基であり、

$Z^{100}$  はF、Cl、Br、 $NO_2$ 、アミノ、N-アルキルアミノ、N,N-ジアルキルアミノ、CN、置換されていてもよいアルキル、—O—（置換されていてもよいアルキル）およびフェニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよく、

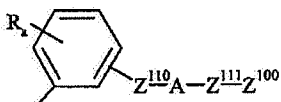
$Z^{110}$  および  $Z^{111}$  はそれぞれの出現時に独立して、置換されていてもよいフェニルで置換されていてもよい（ $C_0 \sim C_3$ ）であり、

Aは、 $-N(R)-C(O)-N(R)-$ 、 $-N(R)-S(O)_2-$ 、 $-N(R)-C(O)-$ 、 $-N(R)-$ または $-N(R)-C(O)-O-$ である]

【請求項80】  $R_4$  がメチルであり、ただ1個の $R_a$ があつて、それがFである、請求項79に記載の化合物。

【請求項81】  $R_1$  が下式である、請求項9または66に記載の化合物。

【化48】



[式中、 $Z^{100}$  は、フェニル、イソオキサゾリル、テトラヒドロナフチル、フラニル、ベンゾフラニル、ピリジルおよびインドリルからなる群から選択される置換されていてもよい基であり、

$Z^{100}$  はF、CN、 $NO_2$ 、 $-C(O)H-$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHSO_2$ 、 $CF_3$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールおよび $-O-$ （置換されていてもよいアルキル）からなる群からそれぞれ独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよく、

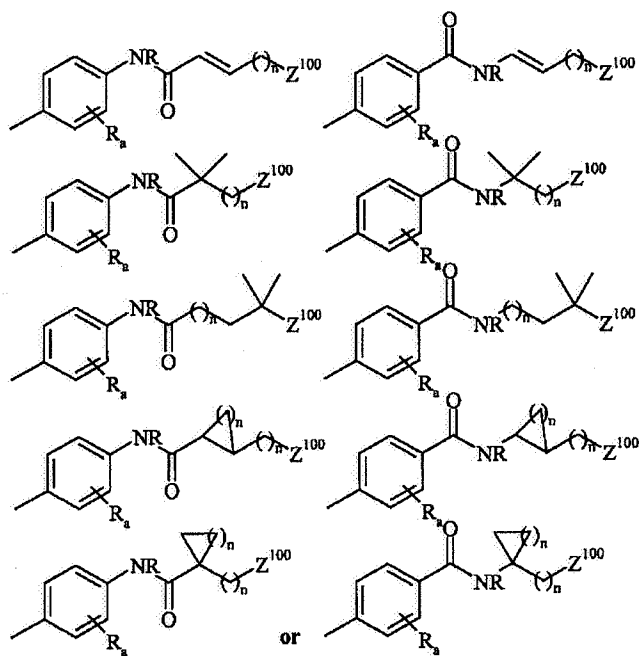
$Z^{110}$  および  $Z^{111}$  はそれぞれ独立して、置換されていてもよい( $C_0 \sim C_3$ )であり、

Aは、O、 $-N(R)-C(O)-(CH_2)_n-N(R)-$ 、 $-C(O)-N(R)-$ 、 $-N(R)-C(O)-O-$ 、 $-N(R)-C(O)-$ または $-N(R)-$ である]

【請求項82】  $R_4$  がメチルであり、 $R_a$  がHまたはメトキシであり、 $Z^{110}$  および  $Z^{111}$  がそれぞれ非置換である、請求項81に記載の化合物。

【請求項83】  $R_1$  が下式である、請求項9に記載の化合物。

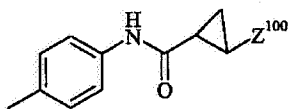
【化49】



〔式中、RはHまたは低級アルキルであり、nはそれぞれの出現時に独立して1から6である〕

【請求項84】 R<sub>1</sub>が下式である、請求項83に記載の化合物。

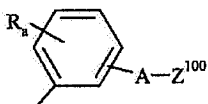
【化50】



【請求項85】 Z<sup>100</sup>が置換または非置換フェニルである、請求項84に記載の化合物。

【請求項86】 R<sub>1</sub>が下式である、請求項8、9または10に記載の化合物。

【化51】



[式中、 $Z^{100}$  は、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリルおよびベンゾイミ  
ダゾリルからなる群から選択される置換されていてもよい基である]

【請求項87】  $n$ が2であり、 $R_6$ がHであり、 $m$ が1であり、 $r$ が1で  
あり、 $R_4$ および $R_5$ がそれぞれ水素である、請求項11に記載の化合物。

【請求項88】  $R_1$ が4-フェノキシフェニルである、請求項64または  
87に記載の化合物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 関連出願

本出願は、その全教示を参照により本明細書に組み込む1999年9月17日出願の米国仮出願番号60/154,618の特典を主張する。

## 【0002】

## 発明の背景

プロテインキナーゼとして同定された酵素は少なくとも400種類にのぼる。これらの酵素は、標的タンパク基質のリン酸化を触媒する。リン酸化は通常、ATPからタンパク基質へのリン酸基を転位する反応である。リン酸が転位する標的基質中の具体的な構造は、チロシン、セリンまたはスレオニン残基である。これらのアミノ酸残基がリン酸転位の標的構造であることから、これらのプロテインキナーゼ酵素は一般にチロシンキナーゼまたはセリン/スレオニンキナーゼと呼ばれている。

## 【0003】

チロシン、セリンまたはスレオニン残基におけるリン酸化反応および相殺するホスファターゼ反応は、多種多様な細胞内シグナルに対する応答（通常、細胞性レセプターによって仲介される）、細胞性機能の調節、および細胞性プロセスの活性化または不活性化の基礎にある無数の細胞性プロセスに関与している。プロテインキナーゼのカスケードは、細胞性シグナル伝達に関与することが多く、これらの細胞性プロセスの実現に必要である。これらのプロセスが遍在するため、プロテインキナーゼは、原形質膜の主要部分または細胞質の酵素として見出すことができるか、酵素複合体の成分としてしばしば核内に局在している。多くの場合、これらのプロテインキナーゼは、細胞内で細胞性プロセスが起きる場所および時間を決定する酵素および構造的タンパク質複合体の不可欠な要素である。

## 【0004】

プロテインチロシンキナーゼ。プロテインチロシンキナーゼ（PTK）は、細胞性タンパク質中の特定のチロシン残基のリン酸化を触媒する。これらの基質タンパク質、しばしば酵素自体の翻訳後の修飾は、分子スイッチが調節する細胞増

殖、活性化または分化として作用する（総説については、SchlessingerおよびUlrich、Neuron、9巻、383～391ページ、1992年を参照されたい）。異常または過剰なPTK活性は、良性および悪性増殖性障害ならびに免疫系の不適當な活性化に伴う疾患（例えば、自己免疫障害）、同種移植片拒絶反応、および移植片対宿主病を含む多くの疾患状態で認められている。さらに、KDRおよびTie-2などの内皮細胞特異的レセプターPTKは、血管形成プロセスを仲介し、癌および不適切な血管新生を含む他の疾患（例えば、糖尿病性網膜症、加齢性黄斑変性に起因する脈絡叢の新血管形成、乾癬、関節炎、未熟児網膜症、乳児の血管腫）の進行を支えることに関与している。

#### 【0005】

チロシンキナーゼは、レセプター型（細胞外、膜貫通および細胞内ドメインを有する）であっても非レセプター型（全体が細胞内）であってもよい。

#### 【0006】

レセプターチロシンキナーゼ（RTK）。RTKは、多種多様な生物活性のある膜貫通レセプターの大きなファミリーを含む。現在は、少なくとも19種類の識別可能なRTKサブファミリーが同定されている。レセプターチロシンキナーゼ（RTK）ファミリーには、様々な細胞タイプの増殖および分化にとって重要なレセプターが含まれる（YardenおよびUlrich、Ann. Rev. Biochem.、57巻、433～478ページ、1988年；UlrichおよびSchlessinger、Cell、61巻、243～254ページ、1990年）。RTKの固有の機能は、リガンド結合によって活性化され、レセプターおよび複数の細胞性基質のリン酸化と、続く様々な細胞性反応をもたらす（UlrichおよびSchlessinger、Cell、61巻、203～212ページ、1990年）。すなわち、レセプターチロシンキナーゼが介在するシグナル伝達は、特定の増殖因子（リガンド）との細胞外相互作用によって開始され、通常はこれに、レセプター二量化、固有のプロテインチロシンキナーゼ活性の刺激およびレセプターリン酸転位が続く。それによって細胞内シグナル伝達分子に結合部位が作成され、適当な細胞反応を容易にする一連の細胞質のシグナル伝達分子の形成につながる。（例えば、細胞分裂、分化、代謝作用、



細胞外微小環境の変化) SchlessingerおよびUlrich、Neuron、9巻、1～20ページ、1992年を参照されたい。

【0007】

SH2 (src相同性-2) またはホスホチロシン結合 (PTB) ドメインを持つタンパク質は、活性化されたチロシンキナーゼレセプターおよびそれらの基質と高い親和性で結合し、細胞内へのシグナルを伝播する。両ドメインは、ホスホチロシンを認識する。(Fantl他、Cell、69巻、413～423ページ、1992年; Songyang他、Mol. Cell Biol.、14巻、2777～2785ページ、1994年; Songyang他、Cell、72巻、767～778ページ、1993年; およびKoch他、Science、252巻、668～678ページ、1991年; Shoelson、Curr. Opin. Chem. Biol.、1巻(2号)、227～234ページ、1997年; Cowburn、Curr. Opin. Struct. Biol.、7巻(6号)、835～838ページ、1997年)。レセプターチロシンキナーゼ (RTK) に関係するいくつかの細胞外基質タンパク質が同定されている。それらは、(1) 触媒ドメインを有する基質、および(2) そのようなドメインを欠くが、アダプターとしての役割を果たし、触媒的に活性な分子に関する基質という主に2つのグループに分割できる (Songyang他、Cell、72巻、767～778ページ、1993年)。レセプターまたはタンパク質とそれらの基質のSH2またはPTBドメインとの間の相互作用の特異性は、リン酸化されたチロシン残基を直に取り囲むアミノ酸残基によって測定する。例えば、SH2ドメインと特定のレセプター上のホスホチロシンを取り囲むアミノ酸配列との間の結合親和性の差は、それらの基質リン酸化プロファイルにおいて観察される差と相関する (Songyang他、Cell、72巻、767～778ページ、1993年)。観察からは、それぞれのレセプターチロシンキナーゼの機能は、発現およびリガンド利用度のパターンばかりでなく、特定のレセプターによって活性化される多数の下流シグナル伝達経路ならびにこれらの刺激のタイミングおよび期間によっても測定されることが示唆されている。すなわち、リン酸化は、特定の増殖因子レセプター、ならびに分化因子レセプターによって動員

されるシグナル伝達経路の選択性を決定する重要な調節ステップを提供している。

#### 【0008】

FGFR-1、PDGFR、TIE-2およびc-Metなどのいくつかのレセプターチロシンキナーゼ、およびそれらに結合する増殖因子は、血管形成における役割を果たすことが示唆されているが、その一部は血管形成を間接的に促進することがある (MustonenおよびAlitalo、J. Cell Biol.、129巻、895～898ページ、1995年)。「胎児肝キナーゼ1」(FLK-1)として知られるこのようなレセプターチロシンキナーゼの1つは、RTKのIII型サブクラスのメンバーである。ヒトFLK-1の代わりに名称は、「キナーゼ挿入ドメイン含有レセプター」(KDR)である (Terman他、Oncogene、6巻、1677～83ページ、1991年)。FLK-1/KDRのもう1つの代わりに名称は、それが高い親和性でVEGFに結合することから、「血管内皮細胞増殖因子レセプター2」(VEGFR-2)である。マウスのFLK-1/VEGFR-2は、NYKとも呼ばれてきた (Oelrichs他、Oncogene、8巻(1号)、11～15ページ、1993年)。マウス、ラットおよびヒトFLK-1をエンコードするDNAが単離され、ヌクレオチド配列およびエンコードされたアミノ酸配列が報告されている (Matthews他、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、88巻、9026～30ページ、1991年; Terman他、同上、1991年; Terman他、Biochem. Biophys. Res. Comm.、187巻、1579～86ページ、1992年; Sarzani他、同上; およびMillauer他、Cell、72巻、835～846ページ、1993年)。Millauer他、同上に報告されているような多くの試験からは、VEGFおよびFLK-1/KDR/VEGFR-2が、それぞれ脈管形成および血管形成と呼ばれる血管内皮細胞の増殖、ならびに血管の形成および発芽に重要な役割を果たすリガンドレセプター対であることが示唆されている。

#### 【0009】

「fms様チロシンキナーゼ-1」(Flt-1)と呼ばれている別のIII

型サブクラスRTKは、FLK-1/KDRと関連している (DeVries 他、Science、255巻、989～991ページ、1992年; Shibuya 他、Oncogene、5巻、519～524ページ、1990年)。Flt-1の代わりの名称は、「血管内皮細胞増殖因子レセプター1」(VEGFR-1)である。今日まで、FLK-1/KDR/VEGFR-2およびFlt-1/VEGFR-1サブファミリーのメンバーは、内皮細胞上で主に発現することが分かっている。これらのサブクラスメンバーは、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)ファミリーのリガンドのメンバーによって特異的に刺激される (Klagsburn および D'Amore、Cytokine & Growth Factor Reviews、7巻、259～270ページ、1996年)。血管内皮細胞増殖因子(VEGF)は、FLK-1/KDRに対してよりもより高い親和性でFlt-1と結合し、血管内皮細胞に対しては分裂促進的である (Terman 他、同上、1992年; Mustonen 他、同上; DeVries 他、同上)。Flt-1は、血管発生中の内皮組織化にとって不可欠と考えられている。Flt-1発現は、マウス胚における初期の血管発生、および創傷治癒中の新血管形成と関係している (Mustonen および Alitalo、同上)。単球、破骨細胞、および骨芽細胞、ならびに腎糸球体などの成人組織におけるFlt-1の発現は、このレセプターが細胞増殖とは関係しない付加的機能を示唆している (Mustonen および Alitalo、同上)。

#### 【0010】

前述のように、最近の証拠からは、VEGFが正常および病的血管形成の両方の刺激に役割を果たしていることが示唆されている (Jakeman 他、Endocrinology、133巻、848～859ページ、1993年; Kolch 他、Breast Cancer Research and Treatment、36巻、139～155ページ、1995年; Ferrara 他、Endocrine Reviews、18巻(1号)、4～25ページ、1997年; Ferrara 他、Regulation of Angiogenesis (L. D. Goldberg および E. M. Rosen 編)、209～232ページ、1997年)。さらに、VEGFは、血管透過性のコントロールおよ

び亢進に関係があるとされてきた (Connolly、他、J. Biol. Chem.、264巻、20017~20024ページ、1989年; Brown他、Regulation of Angiogenesis (L. D. GoldbergおよびE. M. Rosen編)、233~269ページ、1997年)。mRNAの選択的スプライシングによって生じる別の形のVEGFが報告されており、これにはFerrara他 (J. Cell. Biochem.、47巻、211~218ページ、1991年) によって記載された4種類の分子種が含まれる。VEGFの分泌された分子種と主に細胞に関連する分子種が共にFerrara他、同上、によって同定されており、このタンパク質は、ジスルフィド結合して二量体の形で存在することが知られている。

#### 【0011】

現在、VEGFの関連相同体がいくつか同定されている。しかしながら、正常な生理学のプロセスおよび疾患プロセスにおけるそれらの役割は未だに解明されていない。さらに、VEGFファミリーのメンバーは、多くの組織中でVEGFと同時発現することが多く、一般にVEGFとヘテロ二量体を形成する能力を持つ。この性質は、ヘテロ二量体のレセプター特異性および生物学的作用を変化させ、以下に述べるような特異的な機能の解明をより困難にしているようである (KorpelainenおよびAlitalo、Curr. Opin. Cell Biol.、159~164ページ、1998年およびその中で引用された参考文献)。

#### 【0012】

胎盤増殖因子 (PlGF) は、VEGF配列との著しい相同性を示すアミノ酸配列を有している (Park他、J. Biol. Chem.、269巻、25646~25654ページ、1994年; Maglione他、Oncogene、8巻、925~931ページ、1993年)。VEGFと同様に、mRNAの選択的スプライシングによってPlGFの異なる分子種が生じ、タンパク質は二量体の形で存在する (Park他、同上)。PlGF-1およびPlGF-2は高い親和性でFlt-1と結合し、PlGF-2はニューロピリン-1とも盛んに結合するが (Migdal他、J. Biol. Chem.、273巻 (35号)、22

272～22278ページ)、どちらもFLF-1/KDRとは結合しない(Park他、同上)。PIGFは、VEGFが低濃度で存在する場合に内皮細胞上のVEGFの血管透過性と分裂促進作用を共に強めると報告されている(その称するところによれば、ヘテロ二量体形成による)(Park他、同上)。

#### 【0013】

VEGF-Bは2つのイソ型(167および185残基)として産生され、これらはFlt-1/VEGFR-1とも結合すると思われる。これは、ウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーターおよびプラスミノゲンアクチベーター阻害剤1の発現および活性の変調を介して細胞外マトリックス分解、細胞接着、および遊走を調節する役割を果たしている(Pepper他、Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.、95巻(20号)、11709～11714ページ、1998年)。

#### 【0014】

VEGF-Cはもともと、主にリンパ内皮細胞によって発現するVEGFR-3/Flt-4に対するリガンドとしてクローン化された。その完全に加工された形で、VEGF-Cは、KDR/VEGFR-2と結合し、*in vitro*では内皮細胞の増殖および遊走を刺激し、*in vivo*モデルでは血管形成を刺激することができる(Lymboussaki他、Am. J. Pathol.、153巻(2号)、395～403ページ、1998年;Witzenbichler他、Am. J. Pathol.、153巻(2号)、381～394ページ、1998年)。VEGF-Cの遺伝子導入による過剰発現は、リンパ管のみの増殖および拡大を引き起こすが、血管は影響を受けない。VEGFとは異なり、VEGF-Cの発現は、低酸素症によって誘発されることはない(Ristimaki他、J. Biol. Chem.、273巻(14号)、8413～8418ページ、1998年)。

#### 【0015】

最も最近発見されたVEGF-Dは、VEGF-Cと構造的に極めて類似している。VEGF-Dは結合して少なくとも2種類のVEGFR、VEGFR-3/Flt-4およびKDR/VEGFR-2を活性化すると報告されている。こ

れはもともと繊維芽細胞のc-fos誘発性分裂促進因子としてクローン化され、肺および皮膚の間葉細胞中で最も顕著に発現する(Achen他、Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.、95巻(2号)、548~553ページ、1998年、およびその中の参考文献)。

#### 【0016】

VEGFに関しては、VEGF-CおよびVEGF-Dは、皮膚組織中に注射された場合にMilesアッセイにおけるin vivoで血管透過性の増加を誘発することが特許請求の範囲に記載されている(PCT/US97/14696; WO98/07832、Witzenbichler他、同上)。これらが発現する組織における血管過透過性および内皮反応を変調する際のこれらのリガンドの生理学的役割および意義は不明確のままである。

#### 【0017】

最近、ウイルスにエンコードされた新規なタイプの血管内皮増殖因子、VEGF-E(NZ-7 VEGF)が報告されたが、これはKDR/Flk-1レセプターを優先的に利用し、ヘパリン結合ドメインなしに強力な有糸分裂活性を有する(Meyer他、EMBO J.、18巻(2号)、363~374ページ、1999年; Ogawa他、J. Biol. Chem.、273巻(47号)31273~31282ページ、1998年)。VEGF-E配列は、哺乳動物VEGFと25%の相同性を有し、パラポックスウイルスOrfウイルス(OV)によってエンコードされている。このパラポックスウイルスは、ヒツジおよびヤギおよび時折ヒトに影響を及ぼし、血管形成を伴う病変を引き起こす。VEGF-Eは、塩基性ドメインもヘパリンに対する親和性も持たない約20kDAの二量体であるが、すべての哺乳動物VEGFに存在する特徴的なシステインノットモチーフを有し、驚くべきことにVEGF-Aのヘパリン結合VEGF165イソ型と同様の効力および生物活性を有することが見出され、すなわち、両因子は、in vitroでは培養血管内皮細胞の組織因子(TF)の放出、増殖、走化性および発芽を、in vivoでは血管形成を刺激する。VEGF165と同様に、VEGF-EはVEGFレセプター-2(KDR)と高い親和性で結合し、レセプター自動リン酸化および遊離細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の二相性の増加をも

たらずが、VEGF165とは対照的に、VEGF-EはVEGFレセプター1 (Flt-1) とは結合しなかった。

#### 【0018】

他のVEGFおよびVEGFRの相同体の発見、およびリガンドおよびレセプターへテロ二量体化の前例が現れることにより、このようなVEGF相同体の作用には、VEGFRリガンドへテロ二量体の形成、および／またはレセプターのテロ二量体化、またはいまだに未発見のVEGFRとの結合が含まれると思われる (Witzenbicheler 他、同上)。最近の報告からはまた、ニューロピリン-1 (Migdal 他、同上) またはVEGFR-3/Flt-4 (Witzenbicheler 他、同上)、またはKDR/VEGFR-2以外のレセプターが血管透過性の誘発に関与していることが示唆されている (Stacker, S. A.、Vitali, A.、Domagala, T.、Nice, E.、およびWilks, A. F.、「Angiogenesis and Cancer」Conference、Amer. Assoc. Cancer Res.、1998年1月、フロリダ州オーランド；Williams, Diabetologia、40巻、S118～120ページ、1997年)。今日まで、VEGFが介在する血管過透過性におけるKDRの不可欠な役割についての直接証拠は開示されていない。

#### 【0019】

非レセプターチロシンキナーゼ。非レセプターチロシンキナーゼは、細胞外および膜貫通配列を欠く細胞性酵素の集合を表している。現在は、11種類のサブファミリー (Src、Frk、Btk、Csk、Abl、Zap70、Fes/Fps、Fak、Jak、AckおよびLIMK) を含み、24種類を超える個々の非レセプターチロシンキナーゼが同定されている。現在は、非レセプターチロシンキナーゼのSrcサブファミリーがPTKの最大メンバーを構成しており、これにはSrc、Yes、Fyn、Lyn、Lck、Blk、Hck、Fgr、およびYrkが含まれる。Srcサブファミリーの酵素は、発癌および免疫応答と関連付けられてきた。非レセプターチロシンキナーゼのより詳細な考察は、参照により本明細書に組み込むBolden、Oncogene、8巻、202

5～2031ページ、1993年に提供されている。

【0020】

RTKであれ非レセプターチロシンキナーゼであれ、多くのチロシンキナーゼが癌、乾癬、および他の過増殖性 (hyperproliferative) 障害または過剰免疫反応を含む多くの病原性状態に関与する細胞性シグナル伝達経路に関与していることが分かってきた。

【0021】

PTKを変調する化合物の開発。細胞増殖のコントロール、調節および変調、異常な細胞増殖に関係する疾患および障害に対するPTKの予想される重要性に鑑みて、変異体リガンド (米国出願番号4, 966, 849)、可溶性レセプターおよび抗体 (出願番号WO94/10202; KendallおよびThomas, Proc. Natl. Acad. Sci.、90巻、10705～09ページ、1994年; Kim他、Nature、362巻、841～844ページ、1993年)、RNAリガンド (Jellinek、他、Biochemistry、33巻、10450～56ページ; Takano、他、Mol. Biol. Cell、4巻、358Aページ、1993年; Kinsella、他、Exp. Cell Res.、199巻、56～62ページ、1992年; Wright、他、J. Cellular Phys.、152巻、448～57ページ、1992年) およびチロシンキナーゼ阻害剤 (WO94/03427、WO92/21660、WO91/15495、WO94/14808; 米国特許番号5, 330, 992; Mariani、他、Proc. Am. Assoc. Cancer Res.、35巻、2268ページ、1994年) の使用を含む様々な手法を用い、レセプターおよび非レセプターチロシンキナーゼ「阻害剤」を同定する多くの試みが行われてきた。

【0022】

より最近になって、チロシンキナーゼ阻害剤として作用する小さな分子を同定する試みが行われている。例えば、ビス単環式、二環式または複素環式アリール化合物 (PCT WO92/20642) およびビニレンーアザインドール誘導体 (PCT WO94/14808) が一般的にチロシンキナーゼ阻害剤として



記載されてきた。スチリル化合物（米国特許番号5, 217, 999）、スチリル置換ピリジル化合物（米国特許番号5, 302, 606）、ある種のキナゾリン誘導体（EP出願番号0566266A1; Expert Opin. Ther. Pat.、8巻（4号）、475～478ページ、1998年）、セレノインドールおよびセレン化物（PCT WO94/03427）、三環式多水酸基化合物（PCT WO92/21660）およびベンジルホスホン酸化合物（PCT WO91/15495）が、癌の治療に用いるためのチロシンキナーゼ阻害剤として使用する化合物として記載されてきた。アニリノシンノリン（PCT WO97/34876）およびキナゾリン誘導体化合物（PCT WO97/22596; PCT WO97/42187）が血管形成および血管透過性の阻害剤として記載されてきた。

#### 【0023】

さらに、セリン／スレオニンキナーゼ阻害剤として作用する小さな分子を同定する試みが行われてきた。例えば、ビス（インドリルマレイミド）化合物は、特定のPKCセリン／スレオニンキナーゼのイソ型を阻害するとして記載されており、そのシグナル伝達機能は、VEGF関連疾患における血管透過性の変化と関係している（PCT WO97/40830; PCT WO97/40831）。

#### 【0024】

##### P1k-1キナーゼ阻害剤

P1k-1は、細胞周期進行の重要な制御因子であるセリン／スレオニンキナーゼである。これは、紡錘体装置の組み立ておよび動的機能に重要な役割を果たしている。P1k-1および関連キナーゼはまた、サイクリン依存性キナーゼなどの他の細胞周期制御因子の活性化または不活性化に密接に関与することも分かっている。高いレベルのP1k-1発現は、細胞増殖活性と関係している。これは様々起源の悪性腫瘍においてしばしば見出される。P1k-1の阻害剤は、紡錘体および不適切に活性化されたサイクリン依存性キナーゼを含むプロセスを阻害することにより癌細胞増殖を妨害することが予想される。

#### 【0025】

Cdc2/サイクリンBキナーゼ阻害剤 (Cdc2はcdk1としても知られている)

Cdc2/サイクリンBは、サイクリン依存性キナーゼ (cdk) ファミリーに属するもう1つのセリン/スレオニンキナーゼ酵素である。これらの酵素は、細胞周期進行の様々な段階間の重要な移行に関与している。癌の顕著な特徴である歯止めのない細胞増殖は、これらの細胞におけるcdk活性の上昇に依存している。cdc2/サイクリンBキナーゼ阻害剤により癌細胞中で上昇したcdk活性を阻害すれば、増殖を抑制し、細胞周期進行の正常なコントロールを回復できるであろう。

#### 【0026】

したがって、レセプターおよび非レセプターチロシンおよびセリン/スレオニンキナーゼの活性を変調することによりシグナル伝達および細胞増殖を特異的に阻害し、異常もしくは不適切な細胞増殖、分化、または代謝を調節および変調する有効な小さな化合物の同定が望ましい。特に、アンチオジェニック (antio-genic) プロセスに不可欠なチロシンキナーゼの機能、または浮腫、腹水、浸出液、滲出液、および巨大分子の血管外遊走およびマトリックス析出ならびに関連障害につながる血管透過性過剰の形成を特異的に阻害する方法および化合物の同定は有益と考えられる。

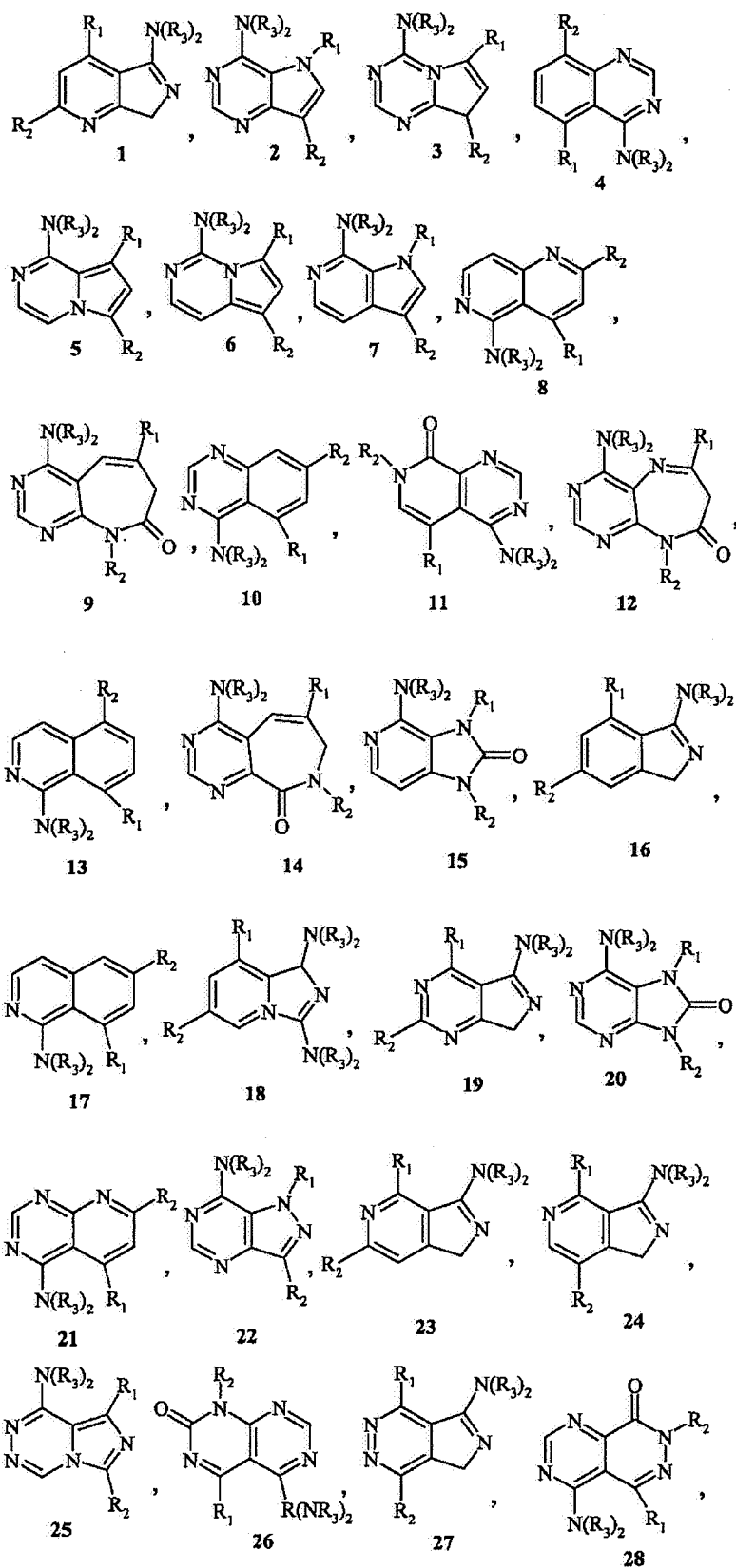
#### 【0027】

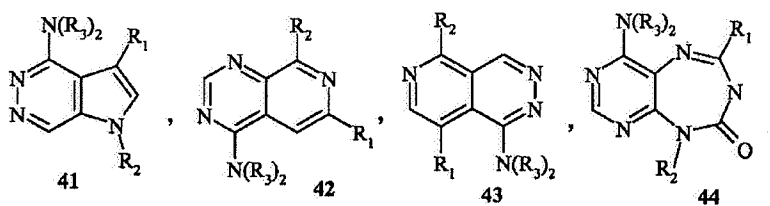
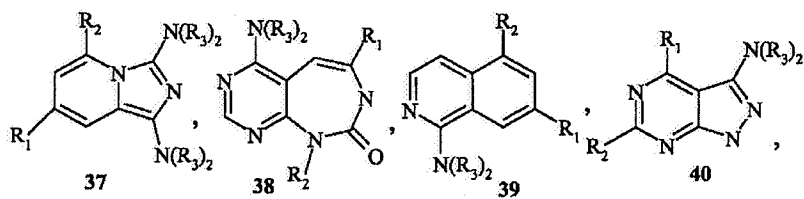
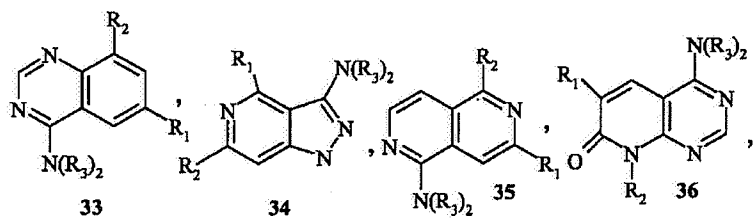
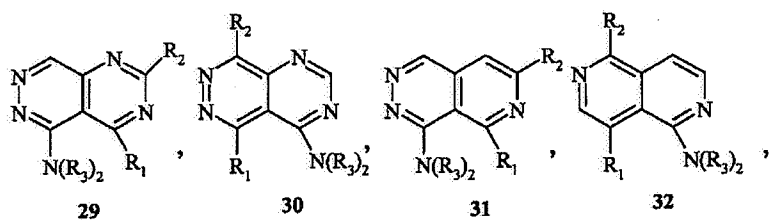
##### 発明の概要

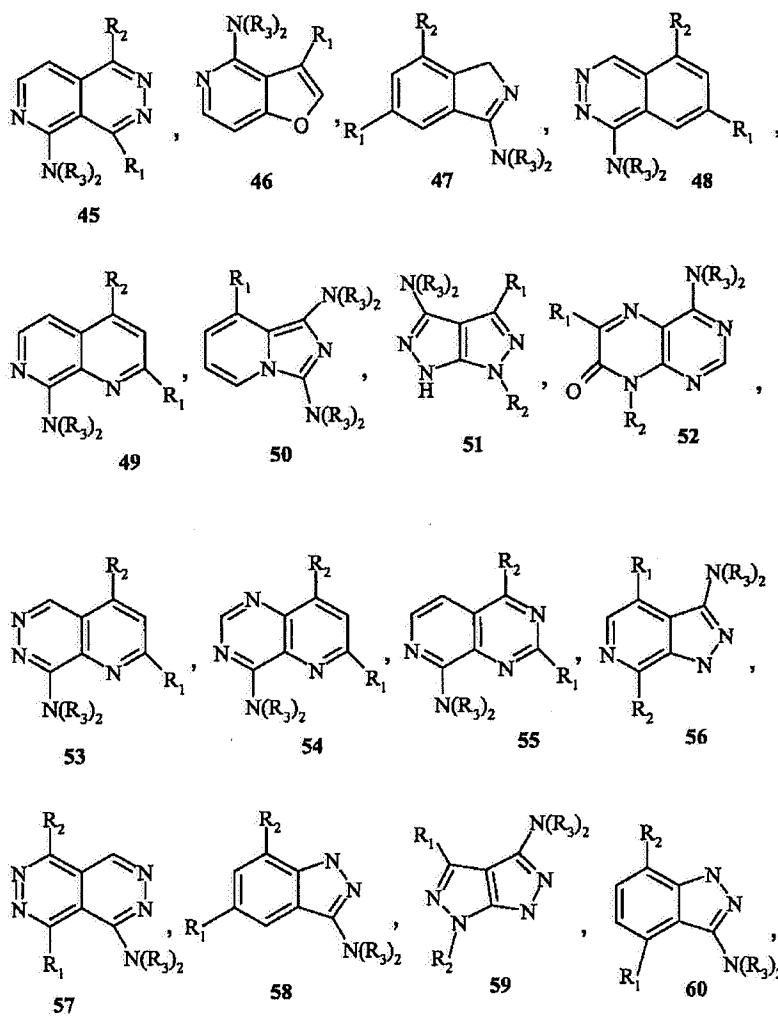
本発明は、下式1~109からなる群から選択される式(I)の化合物、そのラセミ化合物-ジアステレオマー混合物、光学異性体、薬剤として許容されるその塩、プロドラッグまたは生物学的に活性な代謝物を提供する。

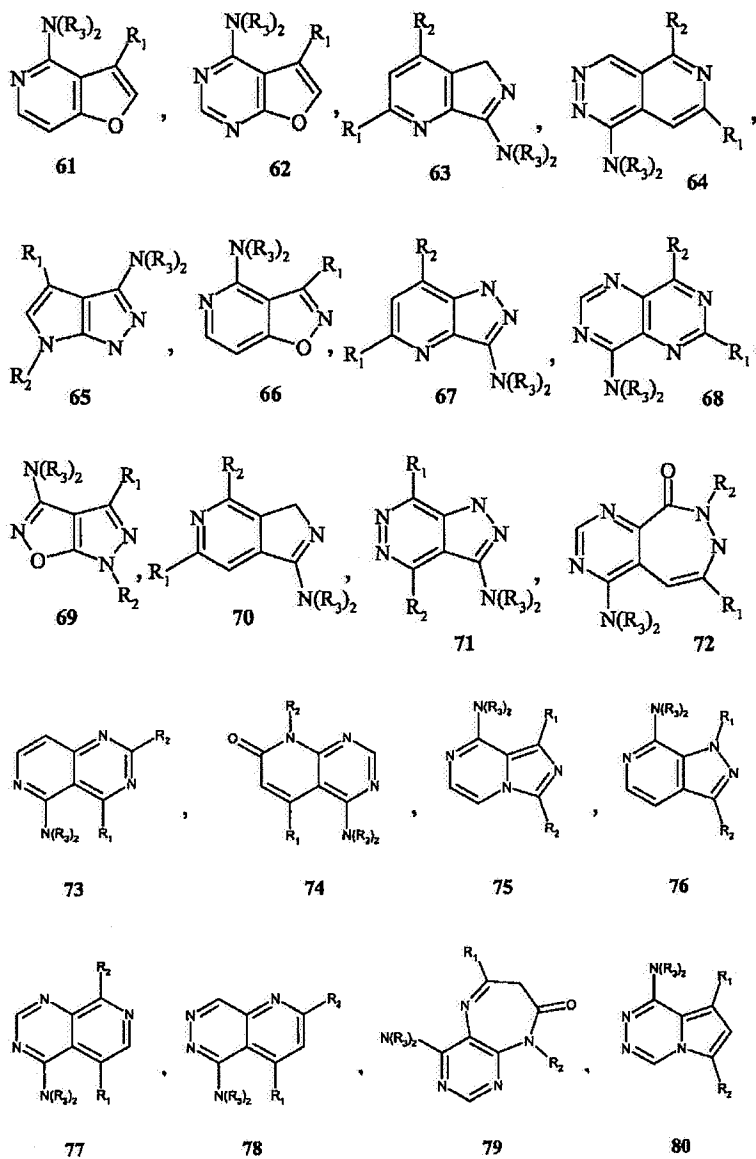
#### 【0028】

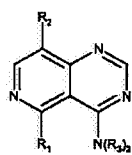
##### 【化52】



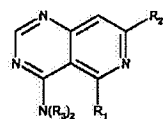




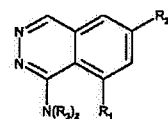




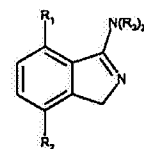
81



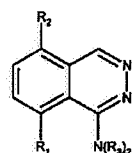
82



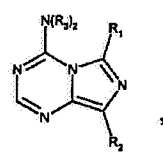
83



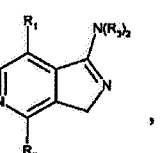
84



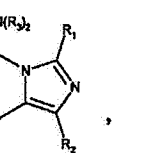
85



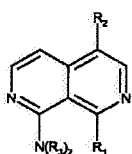
86



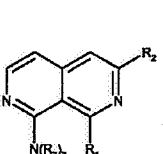
87



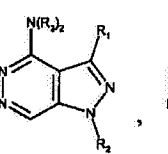
88



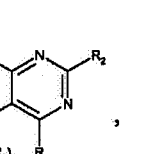
89



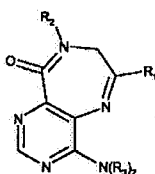
90



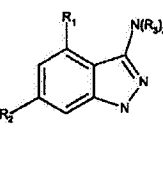
91



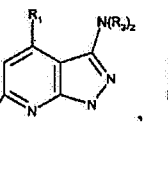
92



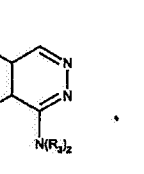
93



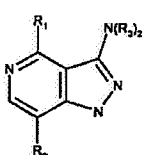
94



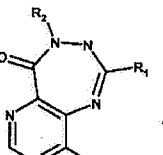
95



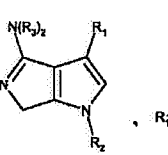
96



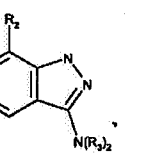
97



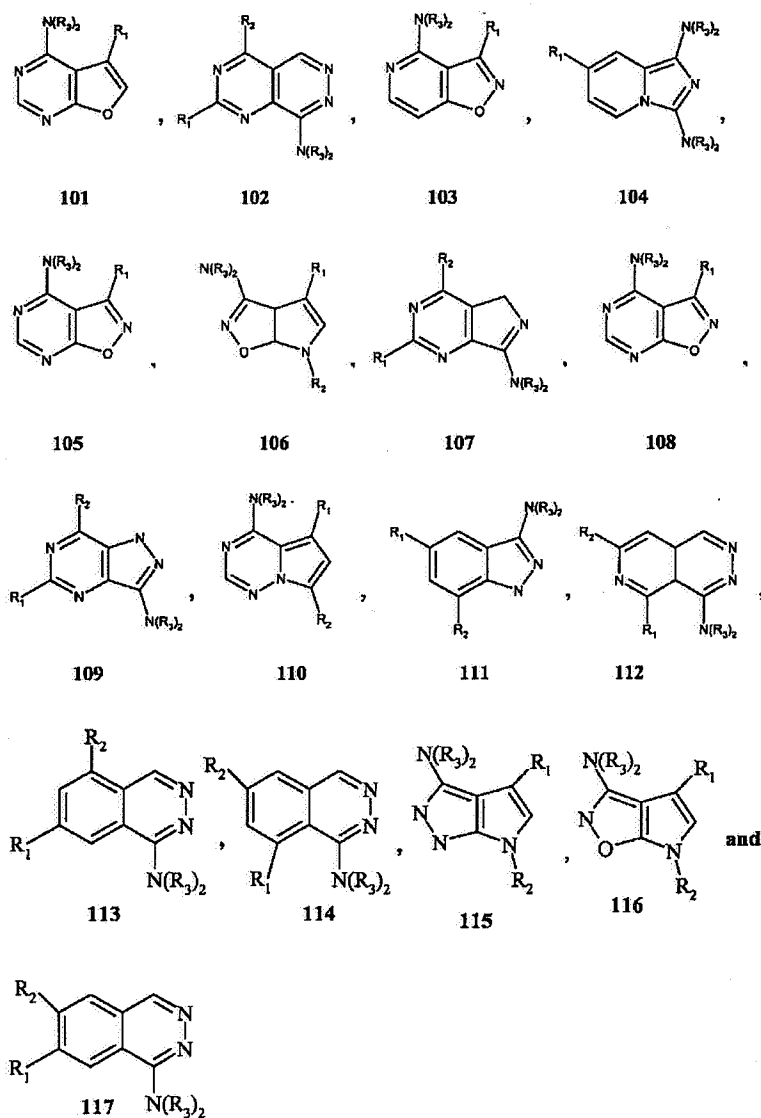
98



99



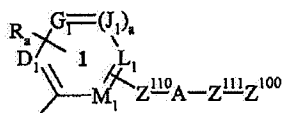
100



$R_1$  は下式であり、

【0029】

【化53】

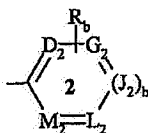


$Z^{100}$  は下式、



【0030】

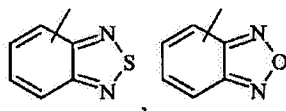
【化54】



またはシクロアルキル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、ベンゾチエニル、フラニル、チエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、下式、

【0031】

【化55】



、チアゾリル、ベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、インドリル、イソオキサゾリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピロリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ピリドーオキサゾリル、ピリドーチアゾリル、ピリミドーオキサゾリル、ピリミドーチアゾリルおよびベンゾイミダゾリルからなる群から選択される  $R_b$  で置換されていてもよい基であり、

$Z^{110}$  は共有結合、またはアルキル、CN、OH、ハロゲン、 $NO_2$ 、COOH、置換または非置換アミノおよび置換または非置換フェニルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい置換されていてもよい ( $C_1 \sim C_6$ ) であり、

$Z^{111}$  は共有結合、置換されていてもよい ( $C_1 \sim C_6$ )、または置換されていてもよい  $-(CH_2)_n$ -シクロアルキル- $(CH_2)_n$ -であり、置換されていてもよい基は、アルキル、CN、OH、ハロゲン、 $NO_2$ 、COOH、置換または非置換アミノおよび置換または非置換フェニルからなる群から選択され

る1個または複数個の置換基で置換されていてもよく、

$R_a$  および  $R_b$  はそれぞれ、水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -アルキル、置換または非置換カルボキシアミド、テトラゾリル、トリフルオロメチルカルボニルアミノ、トリフルオロメチルスルホンアミド、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アリール、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アリールオキシ、置換または非置換ヘテロアリールオキシ、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換アミノ、置換または非置換アミノアルキル、置換または非置換アミド基、置換または非置換ヘテロアリールチオ、置換または非置換アリールチオ、 $-\text{Z}^{105}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{Z}^{105}-\text{N}(\text{R})-\text{C}(\text{O})-\text{Z}^{200}$ 、 $-\text{Z}^{105}-\text{N}(\text{R})-\text{S}(\text{O})_2-\text{Z}^{200}$ 、 $-\text{Z}^{105}-\text{N}(\text{R})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R})-\text{Z}^{200}$ 、 $R_c$  および  $\text{CH}_2\text{OR}_c$  からなる群からそれぞれの出現時に独立して選択される1個または複数個の置換基を表し、

$R_c$  はそれぞれの出現時に独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、 $-\text{CH}_2-\text{NR}_d\text{R}_e$ 、 $-\text{W}-(\text{CH}_2)_t-\text{NR}_d\text{R}_e$ 、 $-\text{W}-(\text{CH}_2)_t-\text{O}$ -アルキル、 $-\text{W}-(\text{CH}_2)_t-\text{S}$ -アルキル、または $-\text{W}-(\text{CH}_2)_t-\text{OH}$ であり、

$\text{Z}^{105}$  はそれぞれの出現時に独立して、共有結合または $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ であり、

$\text{Z}^{200}$  はそれぞれの出現時に独立して、置換もしくは非置換 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ 、置換もしくは非置換フェニル、または置換もしくは非置換 $-(\text{C}_1\sim\text{C}_6)-$ フェニルであり、

$R_d$  および  $R_e$  はそれぞれの出現時に独立して、H、アルキル、アルカノイルまたは $\text{SO}_2$ -アルキルであり、または $R_d$ 、 $R_e$  およびそれらが結合する窒素原子が一緒になって、5または6員複素環を形成し、 $t$  はそれぞれの出現時に独立して、2から6までの整数であり、 $W$  はそれぞれの出現時に独立して、直接結合またはO、S、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、または $\text{NR}_f$ であり、 $R_f$  はそれぞれの出現時に独立して、Hまたはアルキルであり、

または $R_1$ は、置換または非置換の、環2と縮合した炭素環式環または複素環であり、

Aは、 $-O-$ ； $-S-$ ； $-S(O)_p-$ ； $-N(R)-$ ； $-N(C(O)OR)-$ ； $-N(C(O)R)-$ ； $-N(SO_2R)-$ ； $-CH_2O-$ ； $-CH_2S-$ ； $-CH_2N(R)-$ ； $-CH(NR)-$ ； $-CH_2N(C(O)R)-$ ； $-CH_2N(C(O)OR)-$ ； $-CH_2N(SO_2R)-$ ； $-CH(NHR)-$ ； $-CH(NHC(O)R)-$ ； $-CH(NHSO_2R)-$ ； $-CH(NHC(O)OR)-$ ； $-CH(OC(O)R)-$ ； $-CH(OC(O)NHR)-$ ； $-CH=CH-$ ； $-C(=NOR)-$ ； $-C(O)-$ ； $-CH(OR)-$ ； $-C(O)N(R)-$ ； $-N(R)C(O)-$ ； $-N(R)S(O)_p-$ ； $-OC(O)N(R)-$ ； $-N(R)-C(O)-(CH_2)_n-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)O-$ ； $-N(R)-(CH_2)_{n+1}-C(O)-$ 、 $-S(O)_pN(R)-$ ； $-O-(CR_2)_{n+1}-C(O)-$ 、 $-O-(CR_2)_{n+1}-O-$ 、

$-N(C(O)R)S(O)_p-$ ； $-N(R)S(O)_pN(R)-$ ； $-N(R)-C(O)-(CH_2)_n-O-$ 、 $-C(O)N(R)C(O)-$ ； $-S(O)_pN(R)C(O)-$ ； $-OS(O)_pN(R)-$ ； $-N(R)S(O)_pO-$ ； $-N(R)S(O)_pC(O)-$ ； $-SO_pN(C(O)R)-$ ； $-N(R)SO_pN(R)-$ ； $-C(O)O-$ ； $-N(R)P(OR_g)O-$ ； $-N(R)P(OR_g)-$ ； $-N(R)P(O)(OR_g)O-$ ； $-N(R)P(O)(OR_g)-$ ；

$-N(C(O)R)P(OR_g)O-$ ； $-N(C(O)R)P(OR_g)-$ ； $-N(C(O)R)P(O)(OR_g)O-$ 、または  
 $-N(C(O)R)P(OR_g)-$ であり、

Rはそれぞれの出現時に独立して、H、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリールアルキル、または置換もしくは非置換アリールであり、

$R_g$ はそれぞれの出現時に独立して、H、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリールアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、または置換もしくは非置換アリールであり、

pは1または2であり、

またはリン含有基では、窒素原子、リン原子、RおよびR<sub>g</sub>が一緒になって、5または6員複素環を形成し、または

AはNRSO<sub>2</sub>であり、R、R<sub>a</sub>および窒素原子は一緒になって、環1に縮合した置換または非置換の5または6員複素環を形成し、

R<sub>2</sub>は $-Z^{101}-Z^{102}$ であり、

Z<sup>101</sup>は共有結合、 $-(C_1 \sim C_6)-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)-O-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)-C(O)-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)-C(O)O-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)-C(O)-NH-$ 、 $-(C_1 \sim C_6)-C(O)-N((C_1 \sim C_6))-$ 、または置換もしくは非置換フェニル基であり、

Z<sup>102</sup>は水素、置換もしくは非置換アルキル基、置換もしくは非置換シクロアルキル基、置換もしくは非置換、飽和もしくは不飽和複素環式基、または置換もしくは非置換、飽和もしくは不飽和複素二環式基であり、

前記置換複素環式または置換複素二環式基は、それぞれ独立してヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換アルコキシ、置換もしくは非置換スルホンアミド、置換もしくは非置換ウレイド、置換もしくは非置換カルボキシアミド；置換もしくは非置換アミノ、オキソ、1個または複数個の窒素原子、1個または複数個の酸素原子またはそれらの組み合わせを含む飽和、不飽和または芳香族、置換もしくは非置換複素環式基からなる群から選択される1個または複数個の置換基を有し、

前記窒素原子は独立して、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換アリールアルキル基によって置換されていてもよく、または

R<sub>2</sub>は式B-Eであり、Bは置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換アザシクロアルキル、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換アミノアルキルスルホニル、置換もしくは非置換アルコシアルキル、置換もしくは非置換アルコキシ、置換もしくは非置換アミノアルキルカルボニル、ヒドロキシ、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換アミノアルキル、置換もしくは非置換アルキレンカルボニル、または置換もしくは非置換アミノアル

キルカルボニル基であり、Eは置換もしくは非置換アザシクロアルキル、置換もしくは非置換アザシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換アザシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換アザシクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールカルボニル、置換もしくは非置換ヘテロアリールスルホニル、置換もしくは非置換ヘテロアリールアルキル、置換もしくは非置換アザシクロアルキルカルボニルアミノ、置換もしくは非置換ヘテロアリールカルボニルアミノ、または置換もしくは非置換アリールであり、

$R_3$  はそれぞれの出現時に独立して、水素、ヒドロキシ、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換アルコキシであり、

$a$  は1であり、 $D_1$ 、 $G_1$ 、 $J_1$ 、 $L_1$  および $M_1$  はそれぞれ独立して $CR_a$  および $N$ からなる群から選択され、ただし、 $D_1$ 、 $G_1$ 、 $J_1$ 、 $L_1$  および $M_1$  のうち少なくとも2個は $CR_a$  であり、または

$a$  は0であり、 $D_1$ 、 $G_1$ 、 $L_1$  および $M_1$  のうち1個は $NR_a$  であり、 $D_1$ 、 $G_1$ 、 $L_1$  および $M_1$  のうち1個は $CR_a$  であり、残りは独立して $CR_a$  および $N$ からなる群から選択され、 $R_a$  は上記で定義したとおりであり、

$b$  は1であり、 $D_2$ 、 $G_2$ 、 $J_2$ 、 $L_2$  および $M_2$  はそれぞれ独立して $CR_a$  および $N$ からなる群から選択され、ただし、 $D_2$ 、 $G_2$ 、 $J_2$ 、 $L_2$  および $M_2$  のうち少なくとも2個は $CR_a$  であり、または

$b$  は0であり、 $D_2$ 、 $G_2$ 、 $L_2$  および $M_2$  のうち1個は $NR_a$  であり、 $D_2$ 、 $G_2$ 、 $L_2$  および $M_2$  のうち1個は $CR_a$  であり、残りは独立して $CR_a$  および $N$ からなる群から選択され、 $R_a$  は上記で定義したとおりであり、

$n$  はそれぞれの出現時に独立して0から6までの整数である。

#### 【0032】

式1～117の各々は、本出願の好ましい実施形態である。

#### 【0033】

本発明の化合物は、セリン／スレオニンキナーゼおよびチロシンキナーゼの阻害剤として有用である。特に、本発明の化合物は、特に癌および血管形成過程における過増殖症に重要なチロシンキナーゼの阻害剤として有用である。例えば、

これらの化合物のあるものは、KDR、Flt-1、FGFR、PDGFR、c-Met、TIE-2またはIGF-1-Rなどのレセプターキナーゼの阻害剤である。これらの化合物のあるものは、抗血管形成性であることから、これらは、血管形成が重要な要素である病状の進行を阻害する重要な物質である。本発明のある化合物は、PKC、erk、MAPキナーゼ、cdk、Plk-1またはRaf-1などのセリン/スレオニンキナーゼの阻害剤として効果的である。これらの化合物は、癌および過増殖症の治療に有用である。また、ある化合物は、Src（例えば、Ick、blkおよびlyn）、Tec、Csk、Jak、Map、NikおよびSykファミリーのものなどの非レセプターキナーゼの有効な阻害剤である。これらの化合物は、癌、過増殖症および免疫疾患の治療に有用である。

#### 【0034】

本発明のある化合物は、VEGF関連刺激薬の存在下またはそれとの併用で使用される場合、抗血管形成（特に1種または複数のVEGFR阻害剤との併用で）または前血管形成性となり得る選択的TIE-2キナーゼ阻害剤である。この様式でこのような阻害剤を、例えば、虚血、梗塞または閉塞を治療するため、または創傷治癒を促進するために治療的血管形成の促進に使用できる。

#### 【0035】

本発明は、前記キナーゼの酵素活性を阻害する十分な濃度で、式1~109で表される化合物の前記キナーゼへの投与することを含むチロシンキナーゼおよびセリン/スレオニンキナーゼのキナーゼ活性を阻害する方法を提供する。

#### 【0036】

本発明はさらに、上記化合物の薬剤として有効な量および薬剤として許容される担体または賦形剤と共に医薬組成物におけるこれらの化合物の使用を含む。これらの製剤化合物は、血管形成促進疾患における血管形成過程を遅らせるかまたは停止させるために、または浮腫、滲出液、浸出物または腹水、血管過透過性と関連する他の状態を治療するために個々に投与できる。ある製剤組成物は、cdk、Plk-1、erkなどのセリン/スレオニンキナーゼを阻害することにより癌および過増殖症を治療するために個々に投与できる。

## 【0037】

## 発明の詳細な説明

真核細胞サイクルによる進行は、サイクリン依存キナーゼ（CDK）と呼ばれるキナーゼにより制御される（Myerson et al., EMBO Journal, 11:2909-2917 (1992)）。CDK活性化の調節は複雑であるが、しかしCDKと制御サブユニットのサイクリン族のメンバーとの関連を必要とする（Draetta, Trends in Cell Biology, 3:287-289 (1993)）；Murray and Kirschner, Nature, 339:275-280 (1989)；Solomon et al., Molecular Biology of the Cell, 3:13-27 (1992)）。さらなる調節レベルは、CDKサブユニットの活性化およびリン酸化の不活化を介して生じる（Draetta, Trends in Cell Biology, 3:287-289 (1993)）；Murray and Kirschner, Nature, 339:275-280 (1989)；Solomon et al., Molecular Biology of the Cell, 3:13-27 (1992)；Ducommun et al., EMBO Journal, 10:3311-3319 (1991)；Gautier et al., Nature 339:626-629 (1989)；Gould and Nurse, Nature, 342:39-45 (1989)；Krek and Nigg, EMBO Journal, 10:3331-3341 (1991)；Solomon et al., Cell, 63:1013-1024 (1990)）。異なるサイクリン／CDK複合体の協調的活性化および不活化は、細胞サイクルを通して正常な進行にとって必要である（Pines, Trends in Biochemical Sciences, 18:195-197 (1993)；Sherr, Cell, 73:1059-1065 (1993)）。重要なG1-SおよびG2-M転移の双方は、異なるサイクリン／CDK活性の活性化により制御される。G1において、サイクリンD／CDK4およびサイクリンE／CDK2は、S期の発現を介すると想定される（Matsushima et al.,

Molecular & Cellular Biology, 14:2066-2076 (1994); Ohtsubo and Roberts, Science, 259:1908-1912 (1993); Quelle et al., Genes & Development, 7:1559-1571 (1993); Resnitzky et al., Molecular & Cellular Biology, 14:1669-1679 (1994)). S期を介する進行は、サイクリンA/CDK2活性を必要とする (Girard et al., Cell, 67:1169-1179 (1991); Pagano et al., EMBO Journal, 11:961-971 (1992)); Rosenblatt et al., Proceedings of the National Academy of Science USA, 89:2824-2828 (1992); Walker and Maller, Nature, 354:314-317 (1991); Zindy et al., Biochemical & Biophysical Research Communications, 182:1144-1154 (1992))、一方、サイクリンA/cdc2 (CDK1) およびサイクリンB/cdc2は、分裂中期の発現にとって必要である (Draetta, Trends in Cell Biology, 3:287-289 (1993)); Murray および Kirschner, Nature, 339:275-280 (1989); Solomon et al., Molecular Biology of the Cell, 3:13-27 (1992); Girard et al., Cell, 67:1169-1179 (1991); Pagano et al., EMBO Journal, 11:961-971 (1992); Rosenblatt et al., Proceedings of the National Academy of Science USA, 89:2824-2828 (1992); Walker および Maller, Nature, 354:314-317 (1991); Zindy et al., Biochemical & Biophysical Research Communications, 182:1144-1154 (1992))。したがっ



て、CDK調節の制御欠損は、過増殖症および癌において起こることが多い(Pines, Current Opinion in Cell Biology, 4:144-148 (1992); Lees, Current Opinion in Cell Biology, 7:773-780 (1995); HunterおよびPines, Cell, 79:573-582 (1994))。したがって、CDKの選択的阻害が本発明の目的である。

#### 【0038】

本発明の化合物はさらに、血管増殖障害、線維症、糸球体間質細胞増殖障害および代謝障害の領域における細胞増殖を特徴とする哺乳類を苦しめる1つまたは複数の治療に有用である。血管増殖障害としては、関節炎および再狭窄が挙げられる。線維症としては、肝硬変症およびアテローム性動脈硬化症が挙げられる。糸球体間質細胞増殖障害としては、腎炎、糖尿病性腎障害、悪性腎硬化症、血栓性細小血管症候群、器官輸送拒否症および糸球体症が挙げられる。代謝障害としては、乾癬、糖尿病、慢性創傷治癒、炎症、神経消耗性疾患、黄斑変性症および糖尿病性網膜症が挙げられる。

#### 【0039】

これらの病状の媒介または維持に関与するキナーゼの阻害剤は、これらの障害に係る新規療法を表す。このようなキナーゼの例としては、限定しないが以下のものが挙げられる。(1) c-Srcの阻害(Brickell, Critical Reviews in Oncogenesis, 3:401-406 (1992); Courtneidge, Seminars in Cancer Biology, 5:236-246 (1994), raf (Powis, Pharmacology & Therapeutics, 62:57-95 (1994))、および癌におけるサイクリン依存キナーゼ(CDK)1、2および4(Pines, Current Opinion in Cell Biology, 4:144-148 (1992); Lees, Current Opinion in Cell Biology, 7:773-780 (1995); Hunter and Pines, Cell, 79:573-582 (1994))、(2) 再狭窄におけるCDX2またはPDGF-Rキナーゼの阻害

(Buchdunger et al., Proceedings of the National Academy of Science USA, 92:2258-2262 (1995))、(3) アルツハイマーにおけるCDK5およびGSK3キナーゼ (Hosoi et al., Journal of Biochemistry (Tokyo), 117:741-749 (1995)) ; Aplin et al., Journal of Neurochemistry, 67:699-707 (1996)、(4) 骨粗鬆症におけるc-Srcキナーゼの阻害 (Tanaka et al., Nature, 383:528-531 (1996))、(5) 2型糖尿病におけるGSK-3キナーゼの阻害 (Borthwick et al., Biochemical & Biophysical Research Communications, 210:738-745 (1995))、(6) 炎症におけるp38キナーゼの阻害 (Badger et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 279:1453-1461 (1996))、(7) 血管形成に関与する疾患におけるVEGF-R 1-3およびTIE-1キナーゼおよびTIE-2キナーゼの阻害 (Shawver et al., Drug Discovery Today, 2:50-63 (1997))、(8) ウィルス感染におけるUL97キナーゼの阻害 (He et al., Journal of Virology, 71:405-411 (1997))、(9) 骨疾患および造血疾患におけるCSF-1Rキナーゼの阻害 (Myers et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 7:421-424 (1997))、および(10) 自己免疫疾患および移植拒絶におけるLckキナーゼの阻害 (Myers et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 7:417-420 (1997))。

#### 【0040】

さらに、キナーゼの調節不良ではないが、キナーゼが病状の維持にとって本質的である場合、ある一定のキナーゼの阻害剤は疾患の治療に有用性を有する可能

性がある。この場合、キナーゼ活性の阻害は、これらの疾患に対する治療薬または緩和剤のいずれかで作用すると思われる。例えば、ヒトの乳頭腫ウイルスなど多くのウイルスは、細胞サイクルを混乱させ、細胞を細胞サイクルのS期に至らせる (Vousden, FASEB Journal, 7:8720879 (1993))。CDK2などの本質的なS期開始活性の阻害によりウイルス感染後、細胞がDNA合成に入るのを防ぐことは、ウイルス複製を防ぐことによりウイルスのライフサイクルを混乱させ得る。この同一の原理を、サイクル特異的な化学療法剤の毒性から体内の正常細胞を保護するために使用され得る (Stone et al., Cancer Research, 56:3199-3202 (1996); Kohn et al., Journal of Cellular Biochemistry, 54:44-452 (1994))。CDK2または4の阻害は、正常細胞のサイクルへの進行を防止し、S期、G2または有糸分裂において作用する細胞毒の毒性を制限する。さらに、CDK2/サイクリンE活性はまた、NF- $\kappa$ Bを調節することが示された。CDK2活性の阻害は、p300共活性化剤との相互作用により介在される事象であるNF- $\kappa$ B-依存の遺伝子発現を刺激する (Perkins et al., Science, 275:523-527 (1997))。NF- $\kappa$ Bは、炎症応答 (造血増殖因子、ケモカインおよび白血球接着分子) (Baeuerle and Henkel, Annual Review of Immunology, 12:141-179 (1994)) および細胞内の細胞自滅シグナルの抑制に関与し得る (Beg and Baltimore, Science, 274:782-784 (1996); Wang et al., Science, 274:784-787 (1996); Van Antwerp et al., Science, 274:787-789 (1996))。斯様に、CDK2の阻害は、NF- $\kappa$ Bを伴う機序を経て細胞毒薬物により誘導された細胞自滅を抑制し得る。したがってこのことは、NF- $\kappa$ Bの調節が疾患病因において、ある役割を演じる他の場合において、CDK2活性阻害もまた有用性を有することを示唆する。さらなる例としては、真菌感染から挙げられる。すなわち、アスペルギルス症は、免疫不全患者において通常の感染である (Armstrong, Clinic

al Infectious Diseases, 16:1-7 (1993))  
 。アスペルギルスキナーゼCdc2/CDC28またはNim A (Osmani et al., EMBO Journal, 10:2669-2679 (1991); Osmani et al., Cell, 67:283-291 (1991))は、これらの感染症の患者に治療転帰を改善して真菌の静止または死をもたらし得る。

#### 【0041】

1つの実施形態において、本発明は、上記の式1~109の化合物を提供する。  
 。式1~109の好ましい化合物群における置換基の有用性を下記に示す。

#### 【0042】

好ましくは、 $R_b$  は、F、Cl、Br、I、 $CH_3$ 、 $NO_2$ 、 $OCF_3$ 、 $OCH_3$ 、CN、 $CO_2CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $t$ -ブチル、ピリジル、置換または非置換オキサゾリル、置換または非置換ベンジル、置換または非置換ベンゼンスルホニル、置換または非置換フェノキシ、置換または非置換フェニル、置換または非置換アミノ、カルボキシル、置換または非置換テトラゾリル、置換または非置換スチリル、置換または非置換アリールチオ、置換または非置換ヘテロアリールチオ、 $R_c$  が、水素、または置換または非置換アルキルまたはアリールである $CH_2OR_c$ 、および $t$ が約1~約6の整数であり、 $W$ が直接結合、O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、または $NR_f$ であって式中 $R_f$ がHまたはアルキル、および $R_d$ および $R_e$ が独立してH、アルキル、アルカノイルまたは $S(O)_2$ -アルキル、または5員環または6員環の複素環を形成する共に付加する $R_d$ 、 $R_e$ および窒素原子である $-W-(CH_2)_1-NR_dR_e$ から成る群から選ばれる。

#### 【0043】

好ましくは、 $R_a$  は、F、Cl、Br、I、 $CH_3$ 、 $NO_2$ 、 $OCF_3$ 、 $OCH_3$ 、CN、 $CO_2CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $t$ -ブチル、ピリジル、置換または非置換オキサゾリル、置換または非置換ベンジル、置換または非置換ベンゼンスルホニル、置換または非置換フェノキシ、置換または非置換フェニル、置換または非置換アミノ、カルボキシル、置換または非置換テトラゾリル、置換または非置換スチリル、置換または非置換アリールチオ、置換または非置換ヘテロアリールチオ

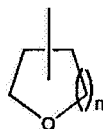
、 $R_c$  が、水素、または置換または非置換アルキルまたはアリールである  $CH_2OR_c$ 、および  $t$  が約1～約6の整数であり、 $W$  が直接結合、 $O$ 、 $S$ 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、または  $NR_f$  であって式中  $R_f$  が  $H$  またはアルキル、および  $R_d$  および  $R_e$  が独立して  $H$ 、アルキル、アルカノイルまたは  $S(O)_2$ -アルキル、または  $R_d$ 、 $R_e$  およびそれらが共に付加する窒素原子が、5員環または6員環の複素環を形成する  $-W-(CH_2)_t-NR_dR_e$  から成る群から選ばれる。

## 【0044】

1つの実施形態において、 $R_2$  は、式

## 【0045】

## 【化56】



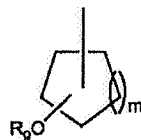
のオキサシクロアルキル基であり、式中  $n$  が1、2または3である。

## 【0046】

別の実施形態では、 $R_2$  が下式であり、

## 【0047】

## 【化57】



式中、 $m$  は0、1、2、または3であり、 $R_g$  は、 $H$  または  $-(CH_2)_p-N(R_4)R_5$  であり、 $p$  は約2から約6までの整数である。 $R_4$  および  $R_5$  はそれぞれ独立して、 $H$ 、アザビシクロアルキルまたは  $Y-Z$  であり、 $Y$  は、 $-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-CONH-$ 、 $-(CH_2)_qO-$ 、 $-(CH_2)_qNH-$ 、および  $-(CH_2)_q-$  である。

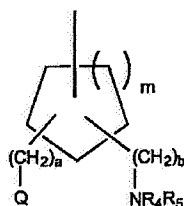
)  $q$  S (O)  $r$  - からなる群から選択され、 $p$  は0から約6までの整数であり、 $q$  は0から約6までの整数であり、 $r$  は0、1または2であり、 $Z$  は、置換もしくは非置換アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル基であり、または  $R_4$ 、 $R_5$  および窒素原子は一緒になって、3、4、5、6または7員、置換もしくは非置換複素環式もしくは複素二環式基を形成する。

# 【0048】

別の実施形態では、 $R_2$  が下式であり、

# 【0049】

# 【化58】



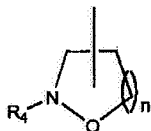
式中、 $m$  は1、2、または3であり、 $a$  および  $b$  はそれぞれ独立して、0から約6までの整数であり、ただし、2つの置換基が同じ炭素原子に結合している時には、 $q$  は1から約6である。 $Q$  は  $-NR_4R_5$  または  $-OR_6$  である。 $R_4$  および  $R_5$  はそれぞれ独立して、H、アザビシクロアルキルまたは  $Y-Z$  であり、 $Y$  は、 $-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-CONH-$ 、 $-(CH_2)_qO-$ 、 $-(CH_2)_qNH-$ 、および  $-(CH_2)_qS(O)_r-$  からなる群から選択され、 $p$  は0から約6までの整数であり、 $q$  は0から約6までの整数であり、 $r$  は0、1または2であり、 $Z$  は、置換もしくは非置換アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル基であり、 $R_4$ 、 $R_5$  および窒素原子は一緒になって、3、4、5、6もしくは7員、置換もしくは非置換複素環式もしくは複素二環式基を形成することもできる。

# 【0050】

別の実施形態では、 $R_2$  が下式であり、

【0051】

【化59】



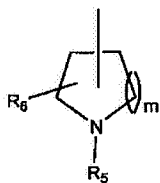
式中、 $n$ は1、2、または3であり、 $R_4$ は、H、アザビシクロアルキルまたは $Y-Z$ であり、 $Y$ は、 $-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-CONH-$ 、 $-(CH_2)_qO-$ 、 $-(CH_2)_qNH-$ 、および $-(CH_2)_qS(O)_r-$ からなる群から選択され、 $p$ は0から約6までの整数であり、 $q$ は0から約6までの整数であり、 $r$ は0、1または2であり、 $Z$ は、置換もしくは非置換アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキル基である。

【0052】

別の実施形態では、 $R_2$ が下式であり、

【0053】

【化60】



式中、 $m$ は0、1、2、または3である。 $R_5$ は、H、アザビシクロアルキルまたは $Y-Z$ であり、 $Y$ は、 $-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-CONH-$ 、 $-(CH_2)_qO-$ 、 $-(CH_2)_qNH-$ 、および $-(CH_2)_qS(O)_r-$ からなる群から選択され、 $p$ は0から約6までの整数であり、 $q$ は0から約6までの整数であり、 $r$ は0、1または2であり、 $Z$ は、置換もしくは非置換アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキル基であり、 $R_6$ は、水素、ヒドロキシ、オキソ、置換または非置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキ

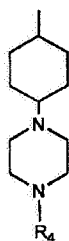
シカルボニル、アルコキシアルキル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アミノアルキル、およびアリアルアルキル基からなる群から独立して選択される1個または複数個の置換基を表し、ただし窒素原子に隣接する炭素原子はヒドロキシ基によって置換されていない。

【0054】

別の実施形態では、 $R_2$  が下式であり、

【0055】

【化61】



式中、 $R_4$  は、H、アザビシクロアルキルまたはY-Zであり、Yは、 $-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-CONH-$ 、 $-(CH_2)_qO-$ 、 $-(CH_2)_qNH-$ 、および $-(CH_2)_qS(O)_r-$ からなる群から選択され、pは0から約6までの整数であり、qは0から約6までの整数であり、rは0、1または2であり、Zは、置換もしくは非置換アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキル基である。

【0056】

別の実施形態では、 $R_2$  が下式であり、

【0057】

【化62】





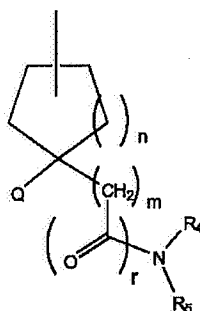
式中、 $m$ は1から約6までの整数であり、 $R_4$  および  $R_5$  はそれぞれ独立して、 $H$ 、アザビシクロアルキルまたは  $Y-Z$  であり、 $Y$ は、 $-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-CONH-$ 、 $-(CH_2)_qO-$ 、 $-(CH_2)_qNH-$ 、および  $-(CH_2)_qS(O)_r-$  からなる群から選択され、 $p$ は0から約6までの整数であり、 $q$ は0から約6までの整数であり、 $r$ は0、1または2であり、 $Z$ は、置換もしくは非置換アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキル基である。 $R_4$ 、 $R_5$  および窒素原子は一緒になって、3、4、5、6もしくは7員、置換もしくは非置換複素環式または複素二環式基を形成することもできる。

#### 【0058】

別の実施形態では、 $R_2$  が下式であり、

#### 【0059】

#### 【化63】



式中、 $n$ は0から約4までの整数であり、 $r$ は0または1である。 $r$ が0のとき、 $m$ は1から6までの整数である。 $r$ が1のとき、 $m$ は0から6までの整数である。 $Q$ は  $-NR_5R_6$  または  $-OR_6$  である。 $R_4$  および  $R_5$  はそれぞれ独立して、 $H$ 、アザビシクロアルキルまたは  $Y-Z$  であり、 $Y$ は、 $-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-CONH-$ 、 $-(CH_2)_qO-$ 、 $-(CH_2)_qNH-$ 、および  $-(CH_2)_qS(O)$

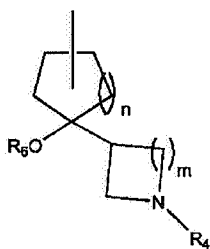
)  $r$  一からなる群から選択され、 $p$  は0から約6までの整数であり、 $q$  は0から約6までの整数であり、 $r$  は0、1または2であり、 $Z$  は、置換もしくは非置換アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキル基である。 $R_4$ 、 $R_5$  および窒素原子は一緒になって、3、4、5もしくは6員、置換もしくは非置換複素環式基を形成することもできる。 $R_6$  は水素、または置換もしくは非置換アルキル基である。

# 【0060】

別の実施形態では、 $R_2$  が下式であり、

# 【0061】

# 【化64】



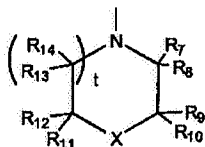
式中、 $n$  は0から約4までの整数であり、 $m$  は0から約6までの整数である。 $R_4$  は、H、置換もしくは非置換アザビシクロアルキルまたは $Y-Z$ であり、 $Y$  は、 $-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-CONH-$ 、 $-(CH_2)_qO-$ 、 $-(CH_2)_qNH-$ 、および $-(CH_2)_qS(O)_r-$ からなる群から選択され、 $p$  は0から約6までの整数であり、 $q$  は0から約6までの整数であり、 $r$  は0、1または2であり、 $Z$  は、置換もしくは非置換アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキル基である。 $R_6$  は水素、または置換もしくは非置換アルキル基である。

# 【0062】

$-N(R_4)R_5$  基を含む上記 $R_2$ の実施形態では、この基は下式の複素環式基を形成することができ

# 【0063】

## 【化65】



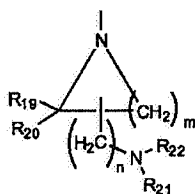
式中、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  および  $R_{14}$  はそれぞれ独立して低級アルキルまたは水素であり、または置換基  $R_7$  および  $R_8$ 、 $R_9$  および  $R_{10}$ 、 $R_{11}$  および  $R_{12}$ 、または  $R_{13}$  および  $R_{14}$  の少なくとも1対が一緒になって酸素原子であり、または  $R_7$  および  $R_9$  のうち少なくとも1個はシアノ、 $\text{CONHR}_{15}$ 、 $\text{COOR}_{15}$ 、 $\text{CH}_2\text{OR}_{15}$  または  $\text{CH}_2\text{NR}_{15}$  ( $R_{16}$ ) であり、 $R_{15}$  および  $R_{16}$  はそれぞれ独立して、H、アザビシクロアルキルまたは  $Y-Z$  であり、 $Y$  は、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NH}-$ 、および  $-(\text{CH}_2)_q\text{S}(\text{O})_r-$  からなる群から選択され、 $p$  は0から約6までの整数であり、 $q$  は0から約6までの整数であり、 $r$  は0、1または2であり、 $Z$  は、置換もしくは非置換アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキル基であり、または  $R_{15}$ 、 $R_{16}$  および窒素原子は一緒になって、3、4、5、6もしくは7員、置換もしくは非置換複素環式、または複素二環式基を形成し、 $X$  はO、S、SO、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CHOR}_{17}$  または  $\text{NR}_{17}$  であり、 $R_{17}$  は水素、置換もしくは非置換アルキル、アリール、アリールアルキル、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{17}$ 、または  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{18}$  であり、 $R_{18}$  は水素、置換もしくは非置換アルキル、アリール、またはアリールアルキルであり、 $t$  は0または1である。

## 【0064】

$R_4$ 、 $R_5$  および窒素原子が一緒になって、下式の複素環基を形成することもでき、

## 【0065】

## 【化66】



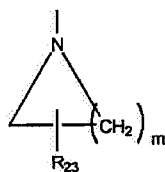
式中、 $R_{19}$  および  $R_{20}$  はそれぞれ独立して水素または低級アルキルであり、または  $R_{19}$  および  $R_{20}$  は一緒になって酸素原子である。 $R_{21}$  および  $R_{22}$  はそれぞれ独立して、H、アザビシクロアルキルまたは  $Y-Z$  であり、 $Y$  は、 $-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-CONH-$ 、 $-(CH_2)_qO-$ 、 $-(CH_2)_qNH-$ 、および  $-(CH_2)_qS(O)_r-$  からなる群から選択され、 $p$  は 0 から約 6 までの整数であり、 $q$  は 0 から約 6 までの整数であり、 $r$  は 0、1 または 2 であり、 $Z$  は、置換もしくは非置換アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキル基である。 $R_{21}$ 、 $R_{22}$  および窒素原子は一緒になって、3、4、5 もしくは 6 員、置換または非置換複素環式基を形成することもできる。 $m$  は 1 から 6 までの整数であり、 $n$  は 0 から 6 までの整数である。

【0066】

$R_4$ 、 $R_5$  および窒素原子が一緒になって、下式の複素環式基を形成することもでき、

【0067】

【化67】



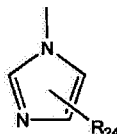
式中、 $m$  は 1 から 6 までの整数である。 $R_{23}$  は  $CH_2OH$ 、 $NRR'$ 、 $C(O)NRR'$  または  $COOR$  であり、 $R$  および  $R'$  はそれぞれ独立して水素または置換もしくは非置換アルキル、アリール、またはアリールアルキル基である。

## 【0068】

$R_4$ 、 $R_5$  および窒素原子が一緒になって、下式の複素環式基を形成することもでき、

## 【0069】

## 【化68】



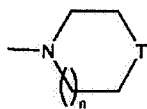
式中、 $R_{24}$  は、置換もしくは非置換アルキル、アリール、またはアリールアルキル、カルボキシル、シアノ、 $C(O)OR_{25}$ 、 $CH_2OR_{25}$ 、 $CH_2NR_{26}$ 、 $R_{27}$  または  $C(O)NHR_{26}$  である。 $R_{25}$  は、置換もしくは非置換アルキル、アリール、アリールアルキル、複素環式、またはヘテロシクロアルキル基である。 $R_{26}$  および  $R_{27}$  はそれぞれ独立して、H、アザビシクロアルキルまたは  $Y-Z$  であり、 $Y$  は、 $-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-CONH-$ 、 $-(CH_2)_qO-$ 、 $-(CH_2)_qNH-$ 、および  $-(CH_2)_qS(O)_r-$  からなる群から選択され、 $p$  は 0 から約 6 までの整数であり、 $q$  は 0 から約 6 までの整数であり、 $r$  は 0、1 または 2 であり、 $Z$  は、置換もしくは非置換アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキル基である。 $R_{26}$ 、 $R_{27}$  および窒素原子は一緒になって、3、4、5 もしくは 6 員、置換もしくは非置換複素環式基を形成することもできる。

## 【0070】

式 1～109 の化合物の 1 つのサブセットでは、 $R_4$  および  $R_5$  のうち少なくとも 1 個が式  $Y-Z$  であり、 $Z$  が下式であり、

## 【0071】

## 【化69】



式中、TはC(O)、S、SO、SO<sub>2</sub>、CHORまたはNRであり、Rは水素または置換もしくは非置換アルキル、アリール、またはアリールアルキル基であり、nは0、1または2である。

#### 【0072】

別の実施形態では、R<sub>4</sub> およびR<sub>5</sub> のうち少なくとも1個が式Y-Zであり、Zが-N(R<sub>28</sub>)R<sub>29</sub>であり、R<sub>28</sub> およびR<sub>29</sub> がそれぞれ独立して、置換もしくは非置換カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキルスルホニル、アルキルカルボニル、またはシアノアルキルである。R<sub>28</sub> およびR<sub>29</sub> が窒素原子と一緒になって5もしくは6員、置換もしくは非置換複素環式基を形成することもできる。

#### 【0073】

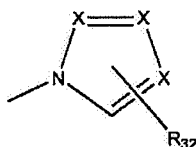
別の実施形態では、R<sub>4</sub> およびR<sub>5</sub> の少なくとも1個が式Y-Zであり、Zが式N(R<sub>30</sub>)R<sub>31</sub>である。R<sub>30</sub> およびR<sub>31</sub> がそれぞれ独立して、水素、アルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノカルボニル、シアノ、アルキルカルボニルまたはアリールアルキルである。

#### 【0074】

別の実施形態では、R<sub>4</sub> およびR<sub>5</sub> の少なくとも1個が式Y-Zであり、Zが下式である

#### 【0075】

#### 【化70】



Xはそれぞれ独立して、CHまたはNである。R<sub>32</sub> は水素、シアノ、置換も

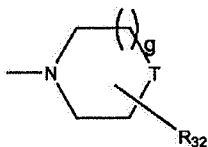
しくは非置換アルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアリル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、またはアリールアルキル基である。

【0076】

R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> の一方が式 Y-Z であってもよく、Z が下式であり、

【0077】

【化71】



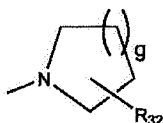
式中、g は 0 または 1 であり、T は C(O)、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>、CHOR<sub>17</sub> または NR<sub>17</sub> である。R<sub>17</sub> は水素、置換もしくは非置換アルキル、アリール、アリールアルキル、-C(NH)NH<sub>2</sub>、-C(O)R<sub>18</sub>、C(O)NH<sub>2</sub>、または -C(O)OR<sub>18</sub> であり、R<sub>18</sub> は水素、置換もしくは非置換アルキル、アリール、またはアリールアルキルである。R<sub>32</sub> は水素、シアノ、置換もしくは非置換アルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアリル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、またはアリールアルキル基である。

【0078】

R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub> の一方が式 Y-Z であってもよく、Z が下式であり、

【0079】

【化72】



式中、g は 0、1 または 2 であり、R<sub>32</sub> は水素、シアノ、置換もしくは非置換アルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアリル、

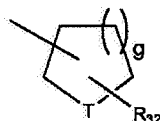
アミノカルボニル、アルキルカルボニル、またはアリールアルキル基である。

【0080】

Zが下式であってもよく

【0081】

【化73】



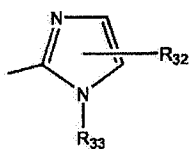
式中、qは0、1、2または3であり、TはO、S、SO、SO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>、CHOR<sub>17</sub> またはNR<sub>17</sub> である。R<sub>17</sub> は水素、置換もしくは非置換アルキル、アリール、アリールアルキル、-C(NH)NH<sub>2</sub>、-C(O)R<sub>17</sub>、または-C(O)OR<sub>18</sub> であり、R<sub>18</sub> は水素、置換もしくは非置換アルキル、アリールまたはアリールアルキルである。R<sub>32</sub> は水素、シアノ、置換もしくは非置換アルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、またはアリールアルキル基である。

【0082】

R<sub>4</sub> およびR<sub>5</sub> の一方が式Y-Zであってよく、Zが下式である。

【0083】

【化74】



式中、R<sub>32</sub> は水素、シアノ、または置換もしくは非置換アルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、チオアルコキシまたはアリールアルキル基であり、R<sub>33</sub> は水素、置換もしくは非置換アルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシアルキ



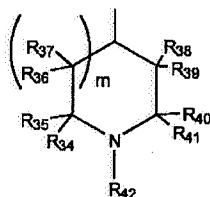
ル、アミノカルボニル、ペルハロアルキル、アルケニル、アルキルカルボニル、またはアリールアルキルである。

【0084】

式1～109の化合物の別のサブセットでは、

【0085】

【化75】



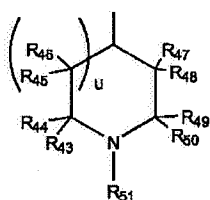
式中、 $m$ は0または1であり、 $R_{34}$ 、 $R_{35}$ 、 $R_{36}$ 、 $R_{37}$ 、 $R_{38}$ 、 $R_{39}$ 、 $R_{40}$  および  $R_{41}$  はそれぞれ独立してメチルまたは水素であり、または置換基  $R_{34}$  および  $R_{35}$ 、 $R_{36}$  および  $R_{37}$ 、 $R_{38}$  および  $R_{39}$ 、または  $R_{40}$  および  $R_{41}$  のうち少なくとも1対は一緒になって酸素原子である。 $R_{42}$  は独立して、H、アザビシクロアルキルまたはY-Zであり、Yは、 $-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-CONH-$ 、 $-(CH_2)_qO-$ 、 $-(CH_2)_qNH-$ 、および  $-(CH_2)_qS(O)_r-$  からなる群から選択され、 $p$ は0から約6までの整数であり、 $q$ は0から約6までの整数であり、 $r$ は0、1または2であり、Zは、置換もしくは非置換アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキル基である。

【0086】

別の実施形態では、 $R_{42}$  は下式である。

【0087】

【化76】



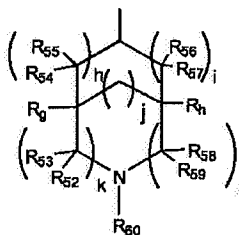
式中、 $u$ は0または1であり、 $R_{43}$ 、 $R_{44}$ 、 $R_{45}$ 、 $R_{46}$ 、 $R_{47}$ 、 $R_{48}$ 、 $R_{49}$  および  $R_{50}$  はそれぞれ独立してメチルまたは水素であり、または置換基  $R_{43}$  および  $R_{44}$ 、 $R_{45}$  および  $R_{46}$ 、 $R_{47}$  および  $R_{48}$ 、または  $R_{49}$  および  $R_{50}$  のうち少なくとも1対は一緒になって酸素原子である。 $R_{51}$  は独立して、H、アザビシクロアルキルまたはV-Lであり、Vは、 $-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-CONH-$ 、 $-(CH_2)_qO-$ 、 $-(CH_2)_qNH-$ 、および  $-(CH_2)_qS(O)_r-$  からなる群から選択され、 $p$ は0から約6までの整数であり、 $q$ は0から約6までの整数であり、 $r$ は0、1または2であり、Lは、置換もしくは非置換アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルである。

# 【0088】

式1～109の化合物の別のサブセットでは、 $R_2$  が下式である。

# 【0089】

# 【化77】

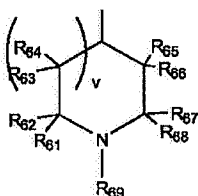


式中、 $h$ 、 $i$ 、 $j$ 、 $k$  および  $l$  は独立して0または1であり、 $R_{52}$ 、 $R_{53}$ 、 $R_{54}$ 、 $R_{55}$ 、 $R_{56}$ 、 $R_{57}$ 、 $R_{58}$ 、 $R_{59}$ 、 $R_g$  および  $R_h$  はそれぞれ独立してメチルまたは水素であり、または置換基  $R_{52}$  および  $R_{53}$ 、 $R_{54}$  および  $R_{55}$ 、 $R_{56}$  および  $R_{57}$ 、または  $R_{58}$  および  $R_{59}$  のうち少なくとも

1対は一緒になって酸素原子である。 $R_{60}$  は、H、置換もしくは非置換アザビシクロアルキルまたはY-Zであり、Yは、 $-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-CONH-$ 、 $-(CH_2)_qO-$ 、 $-(CH_2)_qNH-$ 、および $-(CH_2)_qS(O)_r-$ からなる群から選択され、pは0から約6までの整数であり、qは0から約6までの整数であり、rは0、1または2であり、Zは、置換もしくは非置換アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルである。一実施形態では、 $R_{60}$  は下式である。

【0090】

【化78】



式中、vは0または1であり、 $R_{61}$ 、 $R_{62}$ 、 $R_{63}$ 、 $R_{64}$ 、 $R_{65}$ 、 $R_{66}$ 、 $R_{67}$  および  $R_{68}$  はそれぞれ独立して低級アルキルまたは水素であり、または置換基  $R_{61}$  および  $R_{62}$ 、 $R_{63}$  および  $R_{64}$ 、 $R_{65}$  および  $R_{66}$ 、または  $R_{67}$  および  $R_{68}$  のうち少なくとも1対は一緒になって酸素原子であり、 $R_{69}$  はH、アザビシクロアルキルまたはV-Lであり、Vは、 $-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-CONH-$ 、 $-(CH_2)_qO-$ 、 $-(CH_2)_qNH-$ 、および $-(CH_2)_qS(O)_r-$ からなる群から選択され、pは0から約6までの整数であり、qは0から約6までの整数であり、rは0、1または2であり、Lは、置換もしくは非置換アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキル基である。

【0091】

式(I)の化合物の別のサブセットでは、 $R_3$  がHであり、 $R_2$  が、 $-Z^{101}-Z^{102}$  であり、 $Z^{101}$  が共有結合、 $-(C_1 \sim C_6$

) —、—(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)—O—、—(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)—C(O)—、—(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)—C(O)O—、—(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)—C(O)—NH—、—(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)—C(O)—N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)—または置換もしくは非置換フェニル基であり、

Z<sup>102</sup> が水素、置換もしくは非置換アルキル基、または置換もしくは非置換、飽和もしくは不飽和複素環式基である。

### 【0092】

式(I)の化合物の別のサブセットでは、Z<sup>101</sup> が—CH<sub>2</sub>—C(O)O—、—CH<sub>2</sub>—C(O)—、—CH<sub>2</sub>—C(O)—NH—、—CH<sub>2</sub>—C(O)—N(Me)—、—CH(Me)—C(O)O—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>—C(O)O—、—CH(Me)—C(O)—NH—、および—(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>—C(O)—NH—からなる群から選択され、

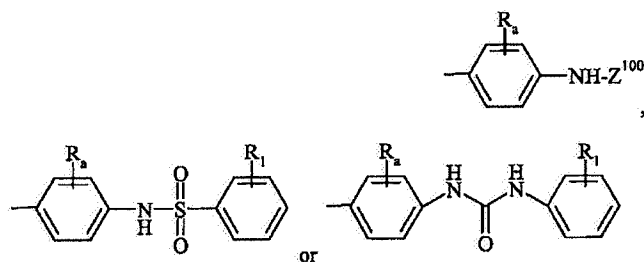
Z<sup>102</sup> が水素、メチル、エチル、N,N-ジメチルアミノエチル、N,N-ジエチルアミノエチル、2-フェニル-2-ヒドロキシエチル、モルホリノ、ピペラジニル、N-メチルピペラジニルおよび2-ヒドロキシメチルピロリジニルからなる群から選択される。

### 【0093】

式(I)の化合物の別のサブセットでは、R<sub>1</sub> が下式であり、

### 【0094】

### 【化79】



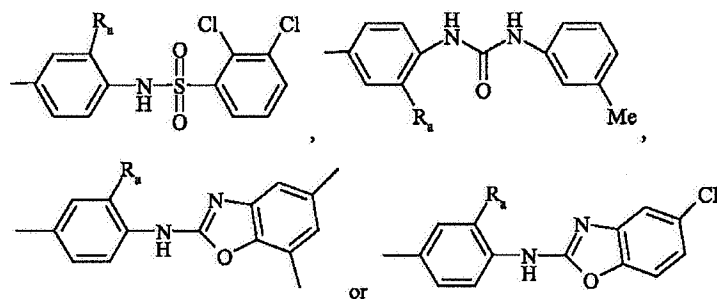
式中、Z<sup>100</sup> は置換もしくは非置換ベンゾオキサゾリル、または置換もしくは非置換ベンゾチアゾリルである。

### 【0095】

式(I)の化合物の別のサブセットでは、 $R_1$ が下式であり、

【0096】

【化80】



式中、ただ1個の $R_1$ があり、それがHまたはFである。

【0097】

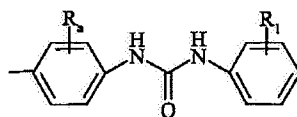
式(I)の化合物の別のサブセットでは、 $Z^{101}$ が共有結合であり、 $Z^{102}$ が置換されていてよいピリジルである。

【0098】

式(I)の化合物の別のサブセットでは、 $R_1$ が下式である。

【0099】

【化81】

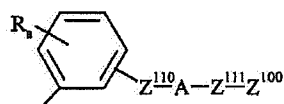


式(I)の化合物の別のサブセットでは、 $R_3$ がHであり、 $R_2$ がシクロペンチルであり、

$R_1$ が下式である。

【0100】

【化82】



式(I)の化合物の別のサブセットでは、 $Z^{110}$  が水素であり、

AがOであり、 $Z^{100}$  が置換されていてもよいフェニル、フラニルまたはチエニルであり、 $Z^{100}$  がF、COOH、NO<sub>2</sub>、OMe、-COOMe、OCF<sub>3</sub> およびCF<sub>3</sub> からなる群からそれぞれ独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい。

#### 【0101】

式(I)の化合物の別のサブセットでは、 $Z^{110}$  が水素であり、

Aが-O-、-O-(CR<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-または-O-(CR<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-であり、

nがそれぞれの出現時に0から3であり、

$Z^{100}$  が、シクロヘキシル、フェニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、イソオキサゾリルおよびピペリジニルからなる群から選択される置換されていてもよい基であり、 $Z^{100}$  がアルキル、アルコキシ、ハロ、ヒドロキシおよびアルコキシカルボニルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい。

#### 【0102】

式(I)の化合物の別のサブセットでは、R<sub>2</sub> が、シクロブチルおよびシクロヘキシルからなる群から選択される置換されていてもよい基である。

#### 【0103】

式(I)の化合物の別のサブセットでは、R<sub>2</sub> が、ヒドロキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキルおよびフェニルアルコキシアルキルからなる群から選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい。

#### 【0104】

式(I)の化合物の別のサブセットでは、R<sub>1</sub> が4-フェノキシフェニルである。

## 【0105】

式(I)の化合物の別のサブセットでは、 $m$ が2であり、 $a$ が0であり、 $R_6$ がHであり、 $b$ が1または2であり、 $R_4$  および  $R_5$  がそれぞれ水素である。

## 【0106】

式(I)の化合物の別のサブセットでは、 $m$ が0、1または2であり、 $R_6$ が水素であり、 $R_5$ がHまたはY-Zであり、

Yが、共有結合、 $-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_qO-$ 、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_qC(O)-$ または $-C(O)(CH_2)_q-$ であり、 $-(CH_2)_qO-$ 、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_qC(O)-$ および $-C(O)(CH_2)_q-$ のアルキル部分がハロゲン、ヒドロキシまたはアルキル基によって置換されていてもよく、

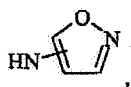
Zが水素、アルキル、置換されていてもよいアルキル、アルコキシアリル、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロアール、または置換されていてもよいアミノである。

## 【0107】

式(I)の化合物の別のサブセットでは、Zが、水素、メチル、エチル、ヒドロキシメチル、メトキシエチル、N-メチルピペリジニル、(t-ブトキシカルボニル)(ヒドロキシ)-ピペリジニル、ヒドロキシピペリジニル、(ヒドロキシメチル)ピペリジニル、(ヒドロキシ)(メチル)-ピペリジニル、モルホリノ、(メトキシエチル)ピペリジニル、メチルピペリジニル、4-ピペリジニルピペリジニル、イミダゾリル、メチルイミダゾリル、N-メチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、N-イソプロピルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、2,3-ジヒドロキシプロピルアミノ、2-ヒドロキシエチルアミノ、3-ヒドロキシプロピルアミノ、メトキシエチルアミノ、エトキシカルボニルメチルアミノ、フェニルメチルアミノ、N-メチル-N-メトキシアミノ、下式、

## 【0108】

## 【化83】



フランイルメチルアミノ、ピペリジニルエチルアミノ、N-(2-N, N-ジメチルアミノエチル)-N-メチルアミノ、2-N, N-ジメチルアミノエチルアミノ、N-メチル-N-(N-メチルピペリジン-4-イル)アミノ、2-モルホリノ-エチルアミノ、3-モルホリノ-プロピルアミノ、3-イミダゾリルプロピルアミノ、または3-(2-オキソピロリジニル)プロピルアミノである。

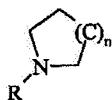
【0109】

式(I)の化合物の別のサブセットでは、mが2であり、R<sub>5</sub>がY-Zであり、Yが-C(O)-であり、

Zが下式であり、

【0110】

【化84】



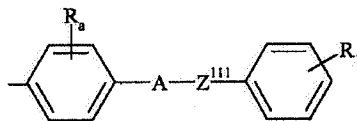
式中、nは0、1、2または3である。

【0111】

式(I)の化合物の別のサブセットでは、R<sub>4</sub>が水素またはメチルであり、R<sub>1</sub>が下式であり、

【0112】

【化85】



AはO、-N(R)-および-N(R)C(O)-からなる群から選択され、Z<sup>III</sup>は-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-シクロアルキル-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-であり、



Rは水素またはアルキルであり、

nは0から5であり、

R<sub>a</sub>は、H、OH、F、Cl、メチルおよびメトキシからなる群からそれぞれ独立して選択される1個または複数個の置換基であり、

R<sub>b</sub>は、H、CN、F、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、メチル、メトキシおよび置換されていてもよいアミノ基からなる群からそれぞれ独立して選択される1個または複数個の置換基であり、

前記アミノ基は、アルキル、アルコキシアルキル、フェニル、置換フェニル、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択される1個または複数個の基で置換されていてもよい。

#### 【0113】

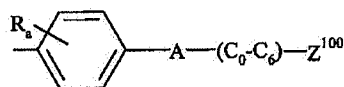
式(I)の化合物の別のサブセットでは、R<sub>b</sub>が4-メチルフェニルチオまたは2-ピリジニルチオである。

#### 【0114】

式(I)の化合物の別のサブセットでは、R<sub>1</sub>が下式であり、

#### 【0115】

#### 【化86】



式中、Z<sup>100</sup>はベンゾ[b]チオフェン、フラニルおよびチオフェンからなる群から選択される。

#### 【0116】

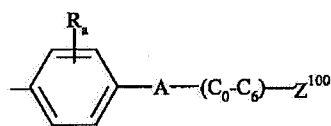
式(I)の化合物の別のサブセットでは、R<sub>a</sub>がアルコキシであり、Aが-NH-C(O)-であり、AとZ<sup>100</sup>の間に共有結合がある。

#### 【0117】

式(I)の化合物の別のサブセットでは、R<sub>1</sub>が下式であり、

#### 【0118】

#### 【化87】

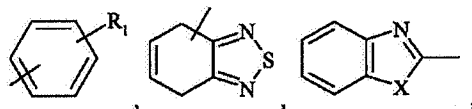


式中、Aは、 $-\text{N}(\text{R})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{N}(\text{R})-$ 、および $-\text{N}(\text{R})-\text{SO}_2-$ からなる群から選択され、Rは水素またはアルキルであり、

$Z^{100}$  は下式、

【0119】

【化88】



ピリジニル、チアゾリル、フラニル、ベンゾフラニルまたはオキサゾリルであり、

XはS、OまたはNRであり、Rはそれぞれの出現時に独立してHまたはMeであり、

$R_a$  は、HおよびFからなる群からそれぞれ独立して選択される1個または複数個の置換基であり、

$R_b$  は、H、F、Cl、Br、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、アルキル、アルコキシおよびアルコシカルボニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1個または複数個の置換基である。

【0120】

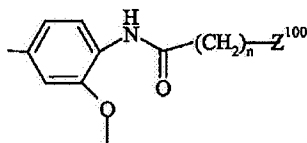
式(I)の化合物の別のサブセットでは、 $R_4$  がメチルであり、mが1、2または3であり、 $R_5$  がY-Zであり、Yが $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ または $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_p-$ であり、Zがアミノアルキル、N-アルキルアミノ、N、N-ジアルキルアミノまたはヒドロキシアリルアミノアルキルである。

【0121】

式(I)の化合物の別のサブセットでは、 $R_1$ がメチルであり、 $R_2$ が下式で  
あり、

【0122】

【化89】



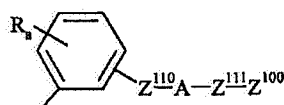
式中、 $n$ は0から3であり、 $Z^{100}$ は、インドリル、インデニル、メチルインデニル、メチルインドリル、ジメチルアミノフェニル、フェニル、シクロヘキシルおよびベンゾフラニルからなる群から選択される置換されていてもよい基である。

【0123】

式(I)の化合物の別のサブセットでは、 $R_1$ が下式であり、

【0124】

【化90】



$Z^{100}$ は、フェニル、イミダゾリル、インドリル、フラニル、ベンゾフラニルおよび2,3-ジヒドロベンゾフラニルからなる群から選択される置換されていてもよい基であり、

$Z^{100}$ はF、Cl、CN、置換されていてもよいアルキル、 $-O-$ （置換されていてもよいアルキル）、 $-COOH$ 、 $-Z^{105}-C(O)N(R)_2$ 、 $-Z^{105}-N(R)-C(O)-Z^{200}$ 、 $-Z^{105}-N(R)-S(O)_2-Z^{200}$ 、および $-Z^{105}-N(R)-C(O)-N(R)-Z^{200}$ からなる群からそれぞれ独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよく、

$Z^{105}$  は共有結合または ( $C_1 \sim C_6$ ) であり、  
 $Z^{200}$  は、( $C_1 \sim C_6$ )、フェニルおよび ( $C_1 \sim C_6$ ) -フェニルからなる群から選択される置換されていてもよい基であり、  
 $Z^{110}$  および  $Z^{111}$  はそれぞれ独立して、共有結合、またはアルキル、ヒドロキシ、COOH、CNもしくはフェニルで置換されていてもよい ( $C_1 \sim C_3$ ) 基であり、

Aは、O、 $-N(R)-C(O)-N(R)-$ 、 $-N(R)-C(O)-O-$ 、 $-N(R)-$ または $-N(R)-C(O)-$ であり、RはHまたはアルキルである。

## 【0125】

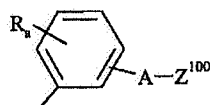
式(I)の化合物の別のサブセットでは、 $R_4$  がメチルである。

## 【0126】

式(I)の化合物の別のサブセットでは、 $R_1$  が下式であり、

## 【0127】

## 【化91】



式中、 $Z^{100}$  は、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリルおよびベンゾイミダゾリルからなる群から選択される置換されていてもよい基である。

## 【0128】

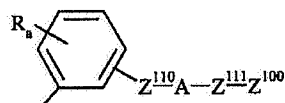
式(I)の化合物の別のサブセットでは、 $R_4$  がメチルであり、Aが $-NH-$ であり、ただ1個の $R_a$ があり、それがHまたはFであり、 $Z^{100}$  がアルキル、ハロ、 $CF_3$ 、およびアルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよい。

## 【0129】

式(I)の化合物の別のサブセットでは、 $R_1$  が下式であり、

## 【0130】

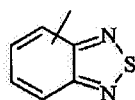
## 【化92】



式中、 $Z^{100}$  は、フェニル、ピロリル、ピリジル、ベンゾイミダゾリル、ナフチルおよび下式

## 【0131】

## 【化93】



からなる群から選択される置換されていてもよい基であり、

$Z^{100}$  はF、Cl、Br、 $\text{NO}_2$ 、アミノ、N-アルキルアミノ、N, N-ジアルキルアミノ、CN、置換されていてもよいアルキル、 $-\text{O}-$ （置換されていてもよいアルキル）およびフェニルからなる群からそれぞれ独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよく、

$Z^{110}$  および  $Z^{111}$  はそれぞれの出現時に独立して、置換されていてもよいフェニルで置換されていてもよい ( $\text{C}_0 \sim \text{C}_3$ ) であり、

Aは、 $-\text{N}(\text{R})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{N}(\text{R})-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R})-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R})-$ または $-\text{N}(\text{R})-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ である。

## 【0132】

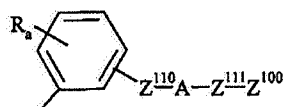
式(I)の化合物の別のサブセットでは、 $\text{R}_4$  がメチルであり、ただ1個の $\text{R}_a$  があって、それがFである。

## 【0133】

式(I)の化合物の別のサブセットでは、 $\text{R}_1$  が下式であり、

## 【0134】

## 【化94】



$Z^{100}$  は、フェニル、イソオキサゾリル、テトラヒドロナフチル、フラニル、ベンゾフラニル、ピリジルおよびインドリルからなる群から選択される置換されていてもよい基であり、

$Z^{100}$  はF、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}-$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールおよび $-\text{O}-$ （置換されていてもよいアルキル）からなる群からそれぞれ独立して選択される1個または複数個の置換基で置換されていてもよく、

$Z^{110}$  および  $Z^{111}$  はそれぞれ独立して、置換されていてもよい ( $\text{C}_0 \sim \text{C}_3$ ) であり、

Aは、 $\text{O}$ 、 $-\text{N}(\text{R})-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{N}(\text{R})-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R})-\text{C}(\text{O})-$ または $-\text{N}(\text{R})-$ である。

#### 【0135】

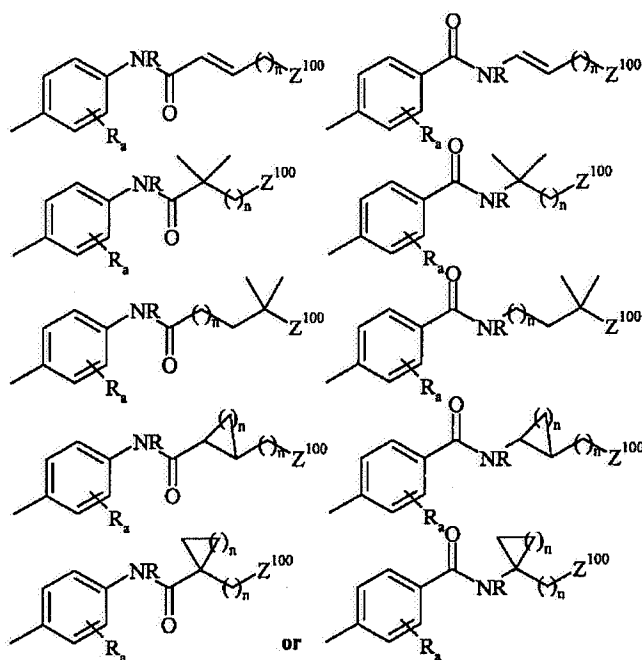
式(I)の化合物の別のサブセットでは、 $\text{R}_4$ がメチルであり、 $\text{R}_a$ がHまたはメトキシであり、 $Z^{110}$  および  $Z^{111}$  がそれぞれ非置換である。

#### 【0136】

式(I)の化合物の別のサブセットでは、 $\text{R}_1$ が下式であり、

#### 【0137】

#### 【化95】



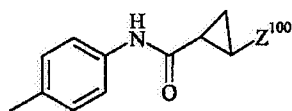
式中、RはHまたは低級アルキルであり、nはそれぞれの出現時に独立して1から6である。

【0138】

式(I)の化合物の別のサブセットでは、R<sub>1</sub>が下式である。

【0139】

【化96】



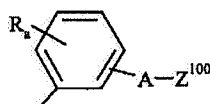
式(I)の化合物の別のサブセットでは、Z<sup>100</sup>が置換または非置換フェニルである。

【0140】

式(I)の化合物の別のサブセットでは、R<sub>1</sub>が下式であり、

【0141】

【化97】



式中、 $Z^{100}$  は、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリルおよびベンゾイミダゾリルからなる群から選択される置換されていてもよい基である。

【0142】

式(I)の化合物の別のサブセットでは、 $n$ が2であり、 $R_6$ がHであり、 $m$ が1であり、 $r$ が1であり、 $R_4$  および  $R_5$  がそれぞれ水素である。

【0143】

式(I)の化合物の別のサブセットでは、 $R_1$  が4-フェノキシフェニルである。

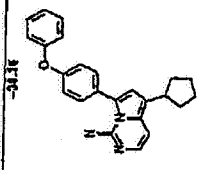
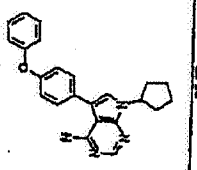
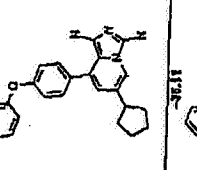
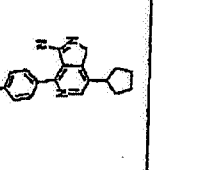
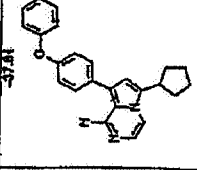
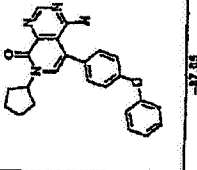
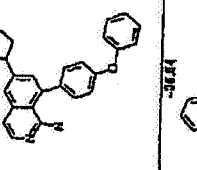
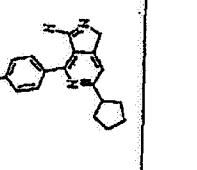
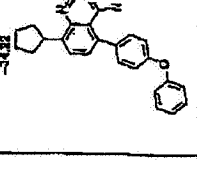
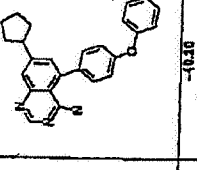
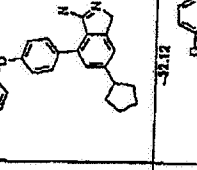
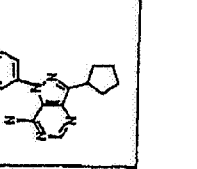
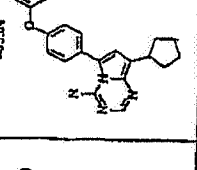
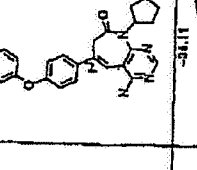
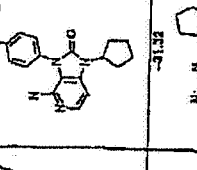
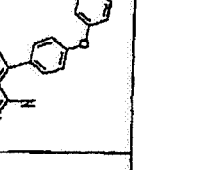
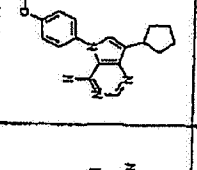
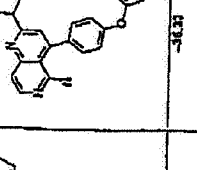
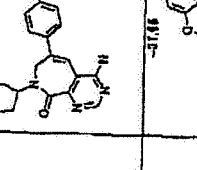
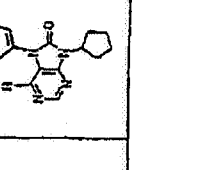
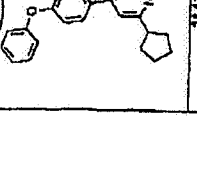
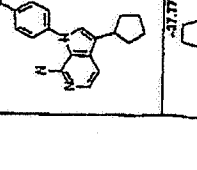
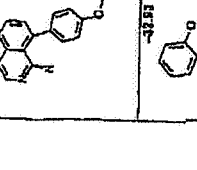
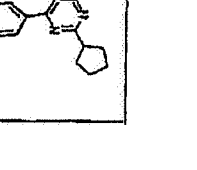
【0144】

式1~117の化合物のサブセットでは、 $R_1$  が4-フェノキシフェニルであり、 $R_2$  がシクロペンチルであり、両方の  $R_3$  Hである。これらの化合物を以下に示す。

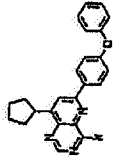
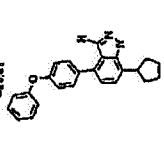
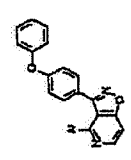
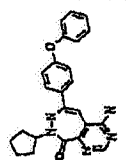
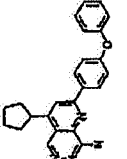
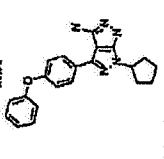
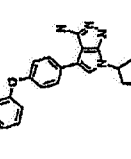
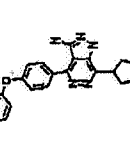
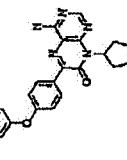
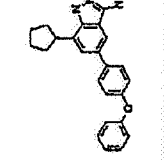
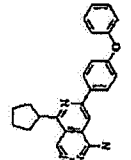
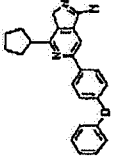
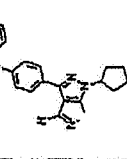
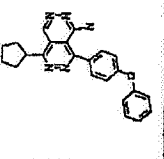
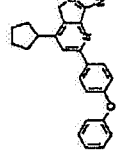
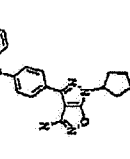
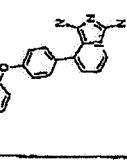
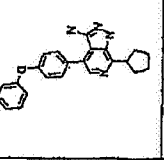
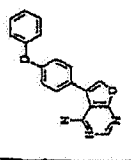
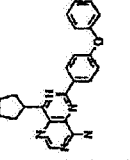
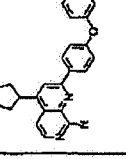
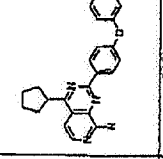
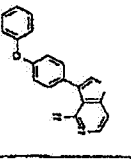
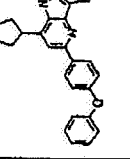
【0145】

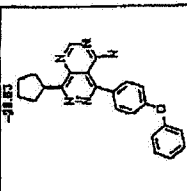
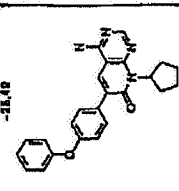
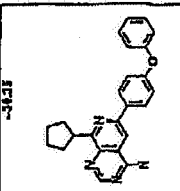
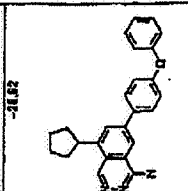
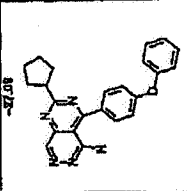
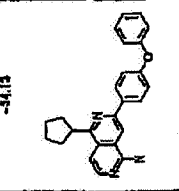
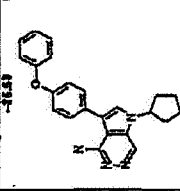
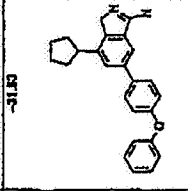
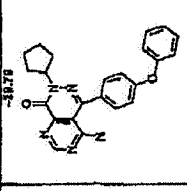
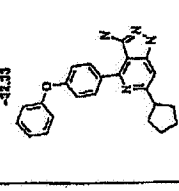
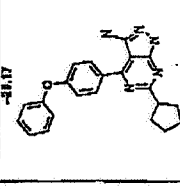
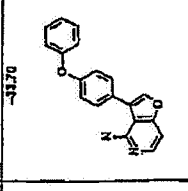
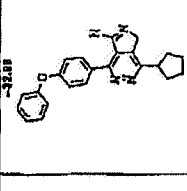
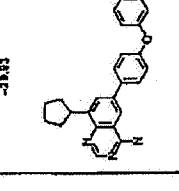
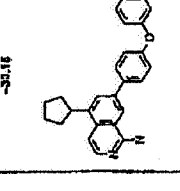
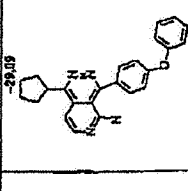
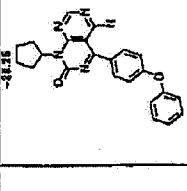
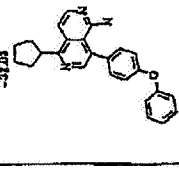
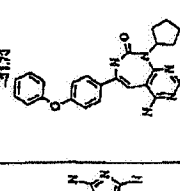
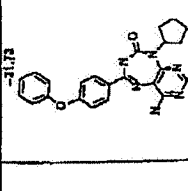
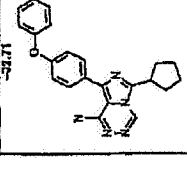
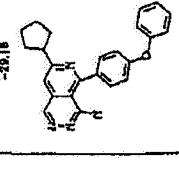
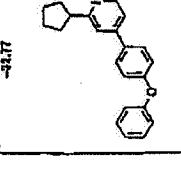
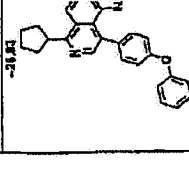
【化98】

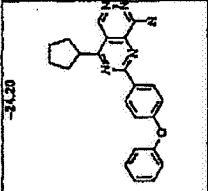
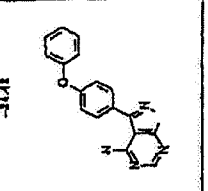
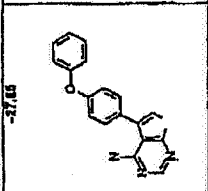
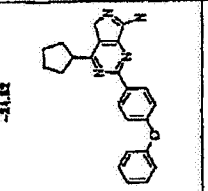
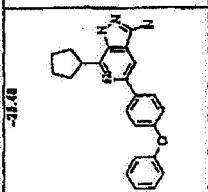
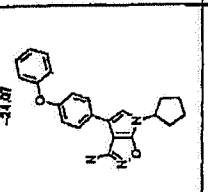
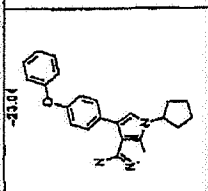
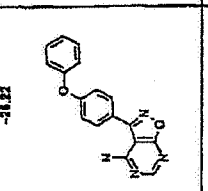
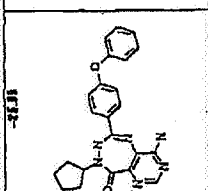
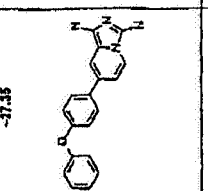
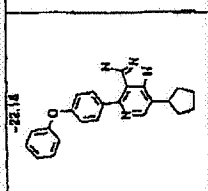
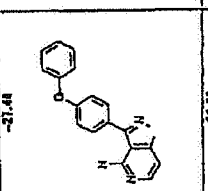
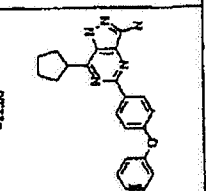


 -31.34	 -31.30	 -37.53	 -32.11
 -37.81	 -33.83	 -37.53	 -32.14
 -34.32	 -33.83	 -34.30	 -32.12
 -35.04	 -33.83	 -34.11	 -31.33
 -35.74	 -36.73	 -34.33	 -37.86
 -37.70	 -34.81	 -37.77	 -32.53

 -33.27	 -34.88	 -34.48	 -33.32
 -31.67	 -32.15	 -34.44	 -33.12
 -34.14	 -34.84	 -34.14	 -33.32
 -31.81	 -31.81	 -31.43	 -33.32
 -31.81	 -32.53	 -31.29	 -32.29
 -32.39	 -32.30	 -31.43	 -31.32

 -31.77	 -31.81	 -31.83	 -31.81
 -31.87	 -31.89	 -31.88	 -31.88
 -31.78	 -31.87	 -31.81	 -31.80
 -31.82	 -31.81	 -31.81	 -31.81
 -31.87	 -31.84	 -31.82	 -31.81
 -31.87	 -31.85	 -31.85	 -31.81

 -21.85	 -21.49	 -21.55	 -21.82
 -21.78	 -21.73	 -21.89	 -21.85
 -21.78	 -21.53	 -21.87	 -21.70
 -21.88	 -21.83	 -21.85	 -21.89
 -21.85	 -21.78	 -21.79	 -21.75
 -21.71	 -21.16	 -21.77	 -21.85

## 【0146】

式1～109の化合物は、薬剤として許容される塩として存在する。本発明は、このような塩を含む。このような塩の例としては、塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩〔例えば、（+）－酒石酸塩、（－）－酒石酸塩またはラセミ混合物を含むその混合物〕、コハク酸塩、安息香酸塩、およびグルタミン酸などのアミノ酸との塩が挙げられる。これらの塩は、当業者に知られた方法で調

製し得る。

【0147】

酸性置換基を有する式1～109の化合物は、薬剤として許容される塩基との塩として存在し得る。本発明はこのような塩を含む。このような塩の例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、リジン塩およびアルギニン塩が挙げられる。これらの塩は、当業者に知られた方法により調製し得る。

【0148】

式1～109のある化合物およびそれらの塩は、2個以上の結晶形で存在でき、本発明は、各結晶形およびその混合物を含む。

【0149】

式1～109のある化合物およびそれらの塩は、溶媒和形、例えば水和でも存在でき、本発明は、各溶媒和形およびその混合物を含む。

【0150】

式1～109の化合物は、1つまたは複数のキラル中心を含んでもよく、異なる光学活性体で存在してもよい。式1～109の化合物が1つのキラル中心を含む場合、この化合物は、2つの鏡像異性体で存在し、本発明は、双方の鏡像異性体およびラセミ混合物のような鏡像異性体混合物を含む。この鏡像異性体は、当業者に知られた方法、例えば結晶化により分離可能なジアステレオ異性体塩の形成、すなわち例えば、結晶化、ガスー液体または液体クロマトグラフィにより分離できるジアステレオ異性体誘導体または複合体の形成、鏡像異性体特異的な試薬、例えば酵素エステル化により1つの鏡像異性体の選択的反応、またはキラル環境下、例えばキラルリガンドと結合したシリカのキラル支持体、またはキラル溶媒の存在下でのガスー液体または液体クロマトグラフィにより分割できる。所望の鏡像異性体は、上記分離法の1つにより他の化学物質に変換できるが、所望の鏡像異性体を遊離するためにさらなるステップが必要となるものと理解されよう。別途に、特異的な鏡像異性体を、光学活性試薬、基質、触媒または溶媒を用いて不斉合成により、または1つの鏡像異性体を不斉変換により他のものに変換することにより合成し得る。

【0151】

式1～109の化合物が、1つまたは複数のキラル中心を含む場合、ジアステレオ異性体で存在してもよい。ジアステレオ異性体対は、当業者に知られた方法、例えばクロマトグラフィまたは結晶化により分離でき、各対内の個々の鏡像異性体は、上記のように分離できる。本発明は、式1～109の化合物の各々のジアステレオ異性体およびその混合物を含む。

#### 【0152】

式1～109のある化合物は、異なる互変異性体または異なる幾何異性体で存在でき、本発明は、式1～109の化合物の各互変異性体および／または幾何異性体およびその混合物を含む。

#### 【0153】

式1～109のある化合物は、分離し得る各々の安定な配座体で存在し得る。不斉単結合についての束縛回転、例えば立体障害または環歪みのためによるねじれ不斉は、各種コンフォーマーの分離を可能にする。本発明は、式1～109の化合物の各配座異性体およびその混合物を含む。

#### 【0154】

式1～109のある化合物は、双性イオン体で存在でき、本発明は、式1～109の化合物の各双性イオン体およびその混合物を含む。ここで用いられる複素環基は、複素環系（例示目的のためであり、本発明の範囲の限定として解釈すべきでないが、例えば、チエニル、ピリジル、ピラゾール、イソキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、インダゾリル、フラン類、ピロール類、イミダゾール類、ピラゾール類、チアゾール類、ピリミジン類、ピラジン類、チアゾール類、イソチアゾール類、オキサゾリルまたはテトラゾール類）および炭素環式芳香族環、炭素環式非芳香族環または複素環が1つまたは複数の他のヘテロアリアル環（例示目的のためであり、本発明の範囲の限定として解釈すべきでないが、例えば、ベンゾ（b）チエニル、ベンツイミダゾリル、ベンツオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンツオキサジアゾリル、インドール、テトラヒドロインドール、アザインドール、インダゾール、キノリン、イミダゾピリジン、キナゾリンプリン、ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン、ピラゾロ〔3, 4-dピリミジン〕）およびそれらのN-オキシド類を含む。置換ヘテロ

アリール基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、アルキルーO—C(O)—、アルコキシアルキル、ヘテロシクロアルキル基、置換されていてもよいフェニル、ニトロ、アミノ、モノ置換アミノまたはジ置換アミノから成る群から、各々独立して選ばれた1つまたは複数の置換基で置換されていることが好ましい。

#### 【0155】

ここで用いられる複素環式（ヘテロシクリル）基は、ヘテロアリール基およびヘテロシクロアルキル基の双方を言う。

#### 【0156】

ここで用いられるヘテロ二環式基は、飽和、部分的に不飽和または不飽和である1つまたは複数のヘテロ原子を有する二環式基を言う。

#### 【0157】

ここで用いられるアリールアルキル基は、1個から約6個の炭素原子を有する脂肪族基による化合物と結合する芳香族基である。好ましいアリールアルキル基はベンジル基である。

#### 【0158】

ここで用いられるヘテロアラルキル基は、1個から約6個の炭素原子を有する脂肪族基による化合物と結合するヘテロ芳香族基である。

#### 【0159】

ここで用いられるヘテロシクロアルキル基は、3～8個の原子および窒素、酸素、硫黄などの少なくとも1個のヘテロ原子を含む非芳香族環式である。ここで用いられる脂肪族基または「C<sub>0</sub>—C<sub>6</sub>」などの記号は、完全に飽和か1個または複数の不飽和単位を含む直鎖、分枝状または環式炭化水素を含む。該基がC<sub>0</sub>である場合、その部分が存在しない、言い換えれば結合であることを意味する。

#### 【0160】

ここで用いられる芳香族基（またはアリール基）は、芳香族炭素環式（例えば、フェニル）および融合多環芳香族式（例えば、ナフチルおよび1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル）を含む。

#### 【0161】



ここで用いられる用語の「天然アミノ酸」とは、当業界で知られている23種の天然アミノ酸を言い、それは以下の通りである（それらの3文字の頭字語で表示）。Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Cys-Cys、Glu、Gln、Gly、His、Hyl、Hyp、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thy、Trp、TyrおよびVal。用語の非天然アミノ酸とは、式 $\text{NH}_2 - (\text{C}(\text{X})_2)_n - \text{COOH}$ の化合物を言い、それは、それぞれの出現時に独立してXが当業者により認識されている任意の側鎖部分であるアルファ（nが1の場合）またはベータ（nが2の場合）アミノ酸であり、非天然アミノ酸の例としては、限定しないが以下のものを含む。ヒドロキシプロリン、ホモプロリン、4-アミノフェニルアラニン、 $\beta$ -(2-ナフチル)アラニン、ノルロイシン、シクロヘキシルアラニン、 $\beta$ -(3-ピリジニル)アラニン、 $\beta$ -(4-ピリジニル)アラニン、 $\alpha$ -アミノイソ酪酸、ウロカニン酸、N,N-テトラメチルアミジノーヒスチジン、N-メチルアラニン、N-メチルグリシン、N-メチルグルタミン酸、t-ブチルグリシン、 $\alpha$ -アミノ酪酸、t-ブチルアラニン、オルニチン、 $\alpha$ -アミノイソ酪酸、 $\beta$ -アラニン、 $\gamma$ -アミノ酪酸、5-アミノ吉草酸、12-アミノドデカン酸、2-アミノインダン-2-カルボン酸など、および特にアミン窒素がモノまたはジアルキル化されたそれらの誘導体。

#### 【0162】

ここで用いられる多くの部分または置換基は、「置換または非置換」または「任意に置換」のいずれかを言う。ある部分がこれらの用語の1つに変更された場合、置換に利用できるものとして当業者に知られている任意の位置の部分が置換できることを表示し、それは、1個または複数の置換基を含み、各々の置換期が1個または複数の置換基の場合は独立に選択される。置換のためのこのような手段は当業界によく知られており、および／または即時開示により教示される。例示目的のためであって、本発明の範囲を限定するものとして解釈すべきでないが、置換基群の幾つかの例としては、アルキル基（ $\text{CF}_3$  などそれ自体が置換できるもの）、アルコキシ基（ $\text{OCF}_3$  などそれ自体が置換できるもの）、ハロゲンまたはハロ基（F、Cl、Br、I）、ヒドロキシ、ニトロ、オキソ、CN、C

OH、COOH、アミノ、N-アルキルアミノまたはN,N-ジアルキルアミノ（この中のアルキルもまた置換できる）、エステル類（ $-C(O)-OR$ 、式中Rが置換できるアルキル、アリールなどの基である）、アリール（置換できるフェニルが最も好ましい）およびアリールアルキル（置換できるもの）がある。

#### 【0163】

本発明の化合物は抗血管形成性を有する。これらの抗血管形成性は、少なくとも部分的には血管形成過程に必須の蛋白チロシンキナーゼの阻害に基づく。この理由のため、これらの化合物は、関節炎、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、乾癬、血管腫、心筋血管形成、冠状および大脳側枝、虚血性四肢血管形成、虚血性／再灌流障害、創傷治癒、消化性潰瘍ヘリオバクター関連疾患、ウィルス誘導血管形成障害、骨折、クロー深瀬症候群（POEMS）、子癇前症、機能性子宮出血、ネコひっかき熱、ルベオース、糖尿病性網膜症に関連するものなどの血管新生緑内障および網膜症、未熟児網膜症、または加齢化関連黄斑変性症などの疾患状態に対する活性化剤として使用できる。また、これらの化合物の幾つかは、固形腫瘍、悪性腹水、フォンヒッペル＝リンドウ病、造血癌および甲状腺過形成症（特にグレイブ病）などの過増殖障害、嚢胞（多嚢胞性卵巢症候群（スタイン＝レベンタール症候群）の特徴的な卵巢支質の血管過多および多嚢胞性腎臓疾患など、なぜならこのような疾患は、増殖および／または転移のため血管細胞の増殖を必要とする）に対する活性化剤として使用できる。

#### 【0164】

さらに、これらの化合物の幾つかは、火傷、慢性肺病、発作、ポリープ、アナフィラキシー、慢性およびアレルギー炎症、遅延型過敏症、卵巢過刺激症候群、脳水腫関連脳腫瘍、眼および黄斑浮腫、腹水、腎炎、および血管透過性亢進、滲出液、浸出物、蛋白溢出または浮腫が疾患の発現である他の疾患に対する活性化剤として使用できる。これらの化合物はまた、蛋白溢出がフィブリンおよび細胞外マトリクスの沈着、間質増殖の促進（例えば、ケロイド、線維症、硬変症および手根管圧迫症候群）となる障害の治療に有用なものとなろう。VEGF産生増加は、単球漸増および活性化などの炎症過程を増進させる。本発明の化合物はまた、炎症腸管疾患（IBD）およびクローン病などの炎症障害を治療するのに有用

である。

【0165】

VEGF類は、血管透過性亢進および浮腫形成のみに寄与すると知られている血管形成増殖因子であることで独特である。実際、発現に関連する血管透過性亢進および浮腫、または多くの他の増殖因子の投与は、VEGF産生を経て媒介するものと思われる。炎症サイトカイン類はVEGF産生を刺激する。低酸素症は、多くの組織においてVEGFの著しいアップレギュレーションを引き起こし、したがって、梗塞、閉塞、虚血、貧血または循環障害を伴う状態は、一般にVEGF/VPFに媒介された応答を引き出す。浮腫に関連する血管透過性亢進は内皮透過交換を変化させ、血管外遊出に伴うことが多い巨大分子溢出は、過度のマトリクス沈着、迷走性間質増殖、線維症などとなり得る。したがって、VEGF媒介の透過性亢進は、これらの病因の特徴を有する障害に大きく寄与する。

【0166】

胚盤胞移植、胎盤発生および胚形成は、血管形成に依存するので、本発明の化合物は、収縮薬および避妊薬として有用である。

【0167】

上記に掲げた障害は、KDR/VEGFR-2および/またはFlt-1/VEGFR-1および/またはTie-2チロシンキナーゼを伴う蛋白質チロシンキナーゼ活性により広範囲で媒介されることが考察されている。これらチロシンキナーゼの活性を阻害することにより、病状の血管形成または血管透過性亢進成分が抑えられることから、記載された障害の進行を阻害するものである。本発明のある化合物の作用は、特異的チロシンキナーゼに体する選択性により、選択性の低いチロシンキナーゼ阻害剤を用いたら生じるであろう副作用を最小にする。本発明のある化合物はまた、FGFR、PDGFR、c-MetおよびIGF-1-Rの有効な阻害剤である。これらのレセプターキナーゼ類は、種々の障害において血管形成および過増殖性応答を直接または間接的に増進できるので、それらの阻害は病状の進行を遅らすことができる。

【0168】

Tie-2 (TEK) は、血管分岐、噴出、リモデリング、成熟および安定性

などの重要な血管形成過程に関与する、最近発見された内皮細胞特異的レセプターキナーゼ族の一員である。T i e - 2 は、2つのアゴニストリガンド（類）（例えば、レセプター自動リン酸化およびシグナルトランスダクションを刺激するアンジオポイエチン1（「A n g 1」）およびアンタゴニストリガンド（類）（例えば、アンジオポイエチン2（「A n g 2」）の双方が同定された最初の哺乳類レセプターチロシンキナーゼである。T i e - 2 およびそのリガンドの発現のノックアウトおよびトランスジェニック操作は、T i e - 2 の緊密空間の時間的制御を指示し、シグナル化は、新規な血管系の正しい発生にとって不可欠である。最新のモデルは、A n g 1 リガンドによるT i e - 2 キナーゼの刺激は、新血管の分岐、噴出および成長、および血管完全性および静止期誘導を維持するのに重要なペリ内皮支持細胞の漸増および相互作用に直接関与することを示唆する。血管退化の部位に高濃度で産生するA n g 2 により、T i e - 2 のA n g 1 刺激の欠如、またはT i e - 2 の自動リン酸化阻害は、血管構造の喪失およびマトリクスの接触を生じ、内皮細胞死、特に増殖／生存刺激物の欠如となる。しかし、この状態はさらに複雑である。というのは少なくとも2種の追加T i e - 2 リガンド（類）（A n g 3 およびA n g 4）が最近報告され、種々のアゴニスト、およびアンタゴニストのアンジオポイエチン類のヘテロオリゴメリ化能力、それによるそれらの活性を修飾することが証明されているからである。したがって、抗血管形成治療法としてT i e - 2 リガンドーレセプター相互作用を標的にすることは、あまり好ましくなく、キナーゼ阻害法が好ましい。

#### 【0169】

T i e - 2（「E x T e k」）の溶解性細胞外ドメインは、乳癌異種移植モデルおよび肺転移モデル、および腫瘍細胞が介在する眼血管新生において腫瘍血管構造確立を破壊するために作用できる。アデノウィルス感染により、げっ歯類においてmg/ml濃度のE x T e kのi n v i v o産生が、副作用なしで7～10日間達成し得る。これらの結果は、正常かつ健康な動物においてT i e - 2シグナル化経路の破壊がよく耐え得ることを示唆する。E x T e kに対するこれらT i e - 2阻害応答は、リガンド（類）の隔離結果および／または完全長T i e - 2による非生産的ヘテロダイマーの生成となり得る。

## 【0170】

最近、T i e - 2発現の重要なアップレギュレーションは、不適當な血管新生の役割と一致するヒトの関節炎の血管滑膜パニヌス内に見られた。この知見は、T i e - 2がリュウマチ様関節炎の進行に役割を果たすことを示唆する。T i e - 2の活性体を構成的に産生する点変異は、ヒト静脈奇形障害と関連して同定された。したがって、T i e - 2阻害剤は、このような障害および不適當な血管新生の他の状態に有用である。

## 【0171】

本発明の化合物は、蛋白質キナーゼに対して阻害活性を有する。すなわち、これらの化合物は、蛋白質キナーゼによりシグナルトランスダクションを変調する。本発明の化合物は、セリン／スレオニンおよびチロシンキナーゼクラスからの蛋白質キナーゼを阻害する。特に、これらの化合物は、K D R / F L K - 1 / V E G F R - 2チロシンキナーゼ活性を阻害する。本発明のある化合物はまた、F l t - 1 / V E G F R - 1、F l t - 4 / V E G F R - 3、T i e - 1、T i e - 2、F G F R、P D G F R、I G F - 1 R、c - M e t、およびL c k、h c k、f g r、S r c、f y n、y e sなどのS r c - サブファミリー、などの追加のチロシンキナーゼ活性を阻害する。さらに、本発明の幾つかの化合物は、細胞増殖および細胞サイクル進行に不可欠な役割を演じる、P K C、M A Pキナーゼ、e r k、C D K、P l k - 1またはR a f - 1などのセリン／スレオニンキナーゼ有意に阻害する。特定の蛋白質キナーゼに対して発明の一般的な化合物の効力および特異性は、性質の変化、置換基（すなわち、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、Aおよび環1）の数および配置、および配座制御によりしばしば変更でき、最適化できる。さらに、ある化合物の代謝物ははまた、重要な蛋白質キナーゼ阻害活性を所有する。

## 【0172】

本発明の化合物は、このような化合物を必要な個体に投与する場合、これら個体の血管透過性亢進および浮腫形成を阻害する。これらの化合物は、血管透過性亢進および浮腫形成過程に関与するK D Rチロシンキナーゼ活性を阻害する阻害することにより作用すると思われる。K D Rチロシンキナーゼは、F L K - 1チ

ロシンキナーゼ、NYKチロシンキナーゼまたはVEGFR-2チロシンキナーゼとも言える。KDRチロシンキナーゼは、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)または他の活性リガンド(VEGF-C、VEGF-D、VEGF-EまたはHIV Tat 蛋白)は、血管内皮細胞の表面にあるKDRチロシンキナーゼレセプターと結合する際に活性化する。このようなKDRチロシンキナーゼ活性化後、血管の血管透過性亢進が生じ、流体が、血管壁を通過して血液流から組織間腔に移動し、浮腫領域を形成する。血管外遊出もまた、この応答を伴うことが多い。同様に、過度の血管透過性亢進は、重要な組織と器官(例えば、肺および腎臓)において内皮を越えて正常な分子交換を混乱し、それによって高分子の血管外遊出および沈着を起こす可能性がある。引き続く血管形成過程を促進すると思われるKDR刺激に対するこの急性応答後、長期のKDRチロシンキナーゼ刺激の結果、血管内皮細胞の増殖と走化性および血管新生となる。活性リガンドの産生を遮断することによるか、KDRチロシンキナーゼレセプターに結合する活性リガンドを遮断することによるか、レセプター二量化およびリン酸交換反応を防ぐことによるか、KDRチロシンキナーゼ酵素活性を阻害することによるか(酵素のリン酸化機能を阻害すること)、または下流のシグナル化に介入する幾つかの他の機序によるかのいずれかによりKDRチロシンキナーゼ活性を阻害することにより(D. Mukhopedhyay et al., Cancer Res. 58:1278-1284 (1998) およびその中の引用文献)、透過性亢進ならびに関連する細胞外遊出、引き続く浮腫形成とマトリクス沈着および血管形成と同様に透過性亢進を阻止し、最小限にすることができる。

### 【0173】

本発明の好ましい化合物の1つの群は、Flt-1チロシンキナーゼ活性(Flt-1チロシンキナーゼ活性は、VEGFR-1チロシンキナーゼとも言う)を有意に阻害することなくKDRチロシンキナーゼ活性を阻害する性質を有する。KDRチロシンキナーゼおよびFlt-1チロシンキナーゼの双方は、それぞれKDRチロシンキナーゼレセプターおよびFlt-1チロシンキナーゼレセプターに結合するVEGFにより活性化される。本発明のある好ましい化合物は、それらが活性リガンドにより活性化される1種のVEGFレセプターチロシンキ

ナーゼ（KDR）活性を阻害するが、ある活性リガンドによりまた活性化される Flt-1 などの他のレセプターチロシンキナーゼを阻害しないことから、ユニークである。したがってこの様式で、本発明のある好ましい化合物は、チロシンキナーゼ阻害活性において選択的である。

#### 【0174】

1つの実施形態において、本発明は、式1～109の1つまたは複数の化合物の治療的または予防的な有効量を患者に投与することを含む、患者の蛋白質キナーゼ媒介状態を治療する方法を提供する。

#### 【0175】

「蛋白質キナーゼ媒介状態」または「蛋白質キナーゼ活性により媒介された状態」とは、その発生または進行が少なくとも部分的に少なくとも1種の蛋白質キナーゼ活性に依存する疾患、または他の望ましくない身体状態などの医療状態である。蛋白質キナーゼは、例えば蛋白質チロシンキナーゼまたは蛋白質セリン／スレオニンキナーゼであり得る。

#### 【0176】

治療される患者は任意の動物であり、好ましくは飼育動物または家畜などの哺乳類が好ましい。さらに好ましくは、患者はヒトである。

#### 【0177】

「治療的に有効量」とは、状態の進行を全部または部分的に阻害するか、または1つまたは複数の症状状態を少なくとも部分的に緩和する式1～109の化合物、または2つ以上のこのような化合物の組合せの量である。治療的に有効な量は、予防的にも有効な量となり得る。治療的に有効な量は、患者のサイズおよび性別、治療状態、状態の重症度および求められる結果に依存する。患者に対して、治療的な有効量は、当業者に知られた方法により決定できる。

#### 【0178】

本発明の方法は、上記状態のいずれかの蛋白質キナーゼ媒介状態の治療に有用である。1つの実施形態において、蛋白質キナーゼ媒介状態は、望ましくない血管形成、浮腫または間質沈着を特徴とする。例えば、この状態は、細菌感染または真菌感染、モーレン潰瘍および潰瘍性大腸炎により発生する潰瘍などの1つま

たは複数の潰瘍であり得る。この状態はまた、ライム病、敗血症、敗血症性ショックまたは単純ヘルペス、帯状ヘルペス、ヒト免疫不全ウイルス、原虫、トキソプラズマ症ウイルスまたはパラポックスウイルスなどの微生物感染；フォンヒッペルーリンダウ病、腎嚢胞、類天疱瘡、ページェット病および乾癬などの血管形成障害；子宮内膜症、卵巣過剰刺激症候群、子癇前症または機能性子宮出血などの生殖器官状態；サルコイド症、線維症、硬変症、甲状腺炎、全身性過粘稠度症候群、オスラー－ウェーバー－ランジュ病、慢性閉塞性肺疾患、喘息、および火傷後の浮腫、外傷、放射線、発作、低酸素症または虚血などの線維症および浮腫状態；または全身性狼瘡、慢性炎症、腎炎、滑膜炎、炎症性腸疾患、クローン病、リュウマチ様関節炎、変形性関節症、多発性硬化病および移植注射などの炎症／免疫状態による。好適な蛋白質キナーゼ媒介状態はまた、鎌状赤血球性貧血、骨化石症、骨粗鬆症、腫瘍誘導高カルシウム血症および骨転移が挙げられる。本発明の方法により治療できる追加の蛋白質キナーゼ媒介状態は、網膜症および黄斑変性症に加えて、眼浮腫および黄斑浮腫、眼血管新生症、強膜炎、放射角膜切開術、ブドウ膜炎、硝子体炎、近視、視覚膜孔、慢性網膜剥離、レーザー後合併症、結膜炎、シュタルガルト病およびイールズ病などの眼球状態が挙げられる。

#### 【0179】

本発明の化合物は、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、血管閉塞性および頸動脈閉塞性疾患などの心血管状態の治療にも有用である。

#### 【0180】

本発明の化合物は、固形腫瘍、肉腫（特にユーイング肉腫および骨肉腫）、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、神経芽腫、白血病およびリンパ種などの造血悪性腫瘍、腫瘍誘導肋膜または心外膜液、および悪性腹水などの癌関連適応症の治療にも有用である。

#### 【0181】

本発明の化合物は、クロー－深瀬症候群（POEMS）および緑内障、糖尿病性網膜症および細小血管症などの糖尿病状態の治療にも有用である。

#### 【0182】

キナーゼ類のSrc、Tec、Jak、Map、Csk、NFkBおよびSy



kファミリーは、免疫機能の調節に中心的役割を演じる。Src族には、現在Fyn、Lck、Fgr、Fes、Lyn、Src、Yrk、Fyk、Yes、HckおよびBlkを含む。Syk族には、ZapおよびSykのみを含むことが現在は理解されている。TEC族には、Tec、Btk、RlkおよびItkを含む。キナーゼ類のヤヌス族は、多くのレセプターを介して成長因子のトランスダクションおよび前炎症サイトカインシグナルに関与する。キナーゼ類のTec族のメンバーであるBTKおよびITKは、免疫生化学においてあまり良く理解されていない役割を演じるが、阻害剤によるそれらの変調は治療的に有利であると証明し得る。Csk族は、現在CskおよびChkを含むと理解されている。キナーゼRIP、IRAK-1、IRAK-2、NIK、p38MAPキナーゼ、Jnk、IKK-1およびIKK-2は、TNFおよびIL-1などの重要な前炎症サイトカインに係るシグナルトランスダクション経路に関与する。1種または複数のこれらのキナーゼを阻害能力の長所により、式1~109の化合物は、同種移植の維持、自己免疫障害の治療および敗血症および敗血症性ショックの治療に有用な免疫調節薬として機能する。T細胞、B細胞、肥満細胞、単球および好中球の遊走または活性化を調節する能力により、これらの化合物は、このような自己免疫疾患および敗血症治療するのに用いることができるであろう。固形器官の移植片に対する宿主または骨髄の宿主に対する移植片の移植拒絶反応の予防は、現在利用できる免疫抑制剤の毒性により限界があり、改善された治療指標による効力のある薬剤から利益が得られるであろう。遺伝子標的実験は、破骨細胞の生化学、骨吸収を担う細胞においてSrcの不可欠な役割を立証した。Srcを調節する能力により式1~109の化合物はまた、骨粗鬆症、骨化石症、ページェット病、腫瘍誘導高カルシウム血症の治療および骨転移の治療において有用であり得る。

### 【0183】

多くの蛋白質キナーゼは、癌原遺伝子であると立証されている。染色体切断（染色体5におけるltkキナーゼ切断点）、BCR（フィラデルフィア染色体）を有するAb1遺伝子の場合における転座、c-KitまたはEGFRなどの場合における切断または変異（例えば、Met）は、それらを癌原遺伝子から腫瘍

遺伝子生成物に変換する異調節蛋白質の創製となる。他の腫瘍において、発癌は、オートクラインまたはパラクラインのリガンド／増殖因子レセプター相互作用により駆動される。src族キナーゼのメンバーは、一般に下流のシグナルトランスダクションに関与し、それにより発癌を増進し、発現過度または変異によりそれ自体腫瘍遺伝子となる。これら蛋白質の蛋白質キナーゼ活性を阻害することにより、疾病の過程が妨害され得る。血管再狭窄FGFおよび／またはPDGF促進平滑筋および内皮細胞増殖に関与し得る。in vivoのFGFR、PDGFR、IGF1-Rおよびc-Metのリガンド刺激は、前血管形成であり、障害に依存する血管形成を増進にする。FGFr、ODGFr、c-MetまたはIGF1-Rキナーゼ活性阻害は、個々にまたは組合せて、これら現象を阻害するために有効な方法であり得る。正常または異常なckit、c-met、c-fms、src-族メンバー、EGFr、erbB2、erbB4、BCR-Abl、PDGFr、FGFr、IGF1-Rおよび他のレセプターまたはサイトソルチロシンキナーゼのキナーゼ合性を阻害する式1～109の化合物は、良性および腫瘍性増殖疾患の治療に価値がある。

#### 【0184】

多くの病理学的状態（例えば、固形原発性腫瘍および転移、カポシ肉腫、慢性関節リウマチ、不適當な血管新生による失明、乾癬およびアテローム動脈硬化症）において、疾病の進行は、持続性の新血管形成が条件となっている。疾病組織または関連する炎症細胞によりしばしば産生されるポリペプチド増殖因子、およびそれらに対応する内皮細胞特異的レセプターチロシンキナーゼ類（例えば、KDR／VEGFR-2、Flt-1／VEGFR-1、Tie-2／TekおよびTie）は、内皮細胞の増殖、移動、組織化、分化に対する刺激および必要な新機能血管構造の確立にとって必須である。血管透過性亢進の媒介におけるVEGFの血管透過性因子活性の結果、腫瘍腹水、脳浮腫および肺浮腫、胸水および心内膜液浸出、遅延型過敏性反応、外傷、火傷、虚血、糖尿病合併症、子宮内膜症、成人呼吸困難症候群（ARDS）、心肺バイパス後関連低血圧および透過性亢進後の組織浮腫および臓器不全および不適當な血管新生による緑内障または失明へと至る眼浮腫においてVEGFRキナーゼのVEGF刺激もまた重要な役割

を演じていると考えられる。VEGFに加えて、最近同定されたVEGF-CとVEGF-Dおよびウィルスでコード化されたVEGF-EまたはHIV-Tat蛋白質もまた、VEGFRキナーゼの刺激を介して血管透過性亢進反応を引き起こし得る。KDR/VEGF-2および/またはTie-2は、造血幹細胞の選ばれた集団の中においても発現する。この集団のうちあるものは生来、多分化能があり、増殖因子によって刺激されて内皮細胞へと分化し、脈管形成血管形成過程に寄与する。この理由によってこれらは内皮起源細胞（EPC）と呼ばれてきた（J. Clin. Investig. 103:1231-1236（1999））。いくつかの起源細胞において、Tie-2は、それらの漸増、接着、調整および分化にある役割を演じている可能性がある（Blood, 43:17-4326（1997））。したがって、内皮細胞特異性キナーゼ類のキナーゼ活性を阻害する能力のある式1～109によるある一定の試薬類は、これらの状況を伴う疾病の進行を阻害する可能性がある。

#### 【0185】

Tie-2のアンタゴニストリガンドの血管脱安定化は、内皮において不安定な「可逆的」状態を誘導すると考えられる。高レベルのVEGFが存在すると、強い血管新生反応が生じる可能性がある。しかし、VEGFまたはVEGF関連の刺激物質の不在下では、明白な血管後退と内皮のアポトーシスが生じる可能性がある（Genes and Devel. 13:1055-1066（1999））。同様な仕方で、VEGF関連の刺激物質の存在下または非存在下でTie-2キナーゼ阻害は、それぞれ血管新生促進的であるか、または血管新生拮抗的であるかであり得る。

#### 【0186】

式1～109の化合物、またはそれらの塩、またはそれらの治療上有効な量を含有する薬剤組成物は、上記のような良性および腫瘍性の増殖性疾患および免疫系障害などのプロテインキナーゼを介する病状の治療に使用し得る。例えば、このような疾病として、慢性関節リウマチ、甲状腺炎、1型糖尿病、多発性硬化症、サルコイドーシス、炎症性腸疾患、クローン病、重症筋無力症および全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患、乾癬、臓器移植拒絶（例えば、臓器拒絶、

移植片体宿主疾患)、良性および腫瘍性の増殖性疾患、肺癌、乳癌、胃癌、膀胱癌、結腸癌、膵臓癌、卵巣癌、前立腺癌、直腸癌および造血悪性疾患(白血病およびリンパ種)などのヒト癌および例えば糖尿病網膜症、早熟網膜症加熱に関連した黄斑変性による脈絡膜の血管形成およびヒトにおける乳児血管種などの不適当な血管形成を伴う疾患が挙げられる。さらに、このような阻害剤は、VEGFを介した浮腫、腹水、滲出液および例えば黄斑浮腫、脳浮腫などの滲出物、急性灰障害および成人呼吸困難症候群(ARDS)を伴う疾患の治療に有用であり得る。

#### 【0187】

本発明の化合物は、また上記疾患の予防にも有用であり得る。

#### 【0188】

上に示した疾患は、VEGFレセプター(例えばKDR、Flt-1および/またはTie-2)を伴う蛋白質チロシンキナーゼ活性により相当程度媒介されると考えられる。これらのレセプターチロシンキナーゼ活性を阻害することにより、病態の血管新生要素が著しく減少するため、例示した疾患の進行が阻害される。本発明の化合物の作用は、特定のチロシンキナーゼに対するこれらの選択性のために、より選択性の低いチロシンキナーゼが悪剤を使用した場合に生じるであろう副作用を最小化する結果となる。

#### 【0189】

他の態様で本発明は、始めに上記に規定された式1~109の化合物を薬剤としての使用、特に、例えば、チロシンキナーゼ活性、セリンキナーゼ活性およびスレオニンキナーゼ活性などの蛋白質キナーゼ活性の阻害剤としての使用に供する。さらに、他の態様で本発明は、始めに上記に規定した式1~109の化合物の使用を、蛋白質キナーゼ活性阻害における使用に関する薬剤の製造において供する。

#### 【0190】

本発明において以下の定義が当てはまる。

#### 【0191】

「薬剤として許容される塩」とは、生物学的有効性と遊離塩基の性質を保持し

、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸またはスルホン酸、カルボン酸、有機リンメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、乳酸、酒石酸などの有機酸、との反応により得られる塩を言う。

#### 【0192】

##### 医薬製剤

本発明の化合物は、血管透過性亢進、浮腫および関連する疾患の治療または改善のためにそれ自体で、または好適な担体または賦形剤と混合してヒト患者に複数回投与できる。これらの化合物の混合物はまた、簡単な化合物として、または好適な医薬製剤組成において患者に投与し得る。さらに、治療上の有効量とは、不適当な血管新生、過剰増殖障害の進行、浮腫、VEGF関連の透過性亢進および／またはVEGF関連の低血圧症の予防または減退を生じるのに十分な量の単一または複数の化合物を言う。インスタント出願に関する化合物の製剤方法および投与方法は、「レミントンの薬剤学」Mack Publishing Co., Easton, P.A、最新版に見ることができる。

#### 【0193】

##### 投与経路

好適な投与経路としては、例えば経口投与、点眼、経直腸投与、経粘膜投与、局所投与、鞘内投与、直接心室内注射、静脈内注射、腹腔内注射、鼻腔内注射、または眼内注射や粘膜内注射、皮下注射、脊髄内注射などの非経口的送達を挙げることができる。

#### 【0194】

他に、この化合物を全身的ではなく局所に、例えば化合物の直接浮腫部位への注射により、多くは貯蔵または持続性遊離製剤において投与し得る。

#### 【0195】

さらに、この薬物を薬物標的送達システムにおいて、例えば内皮細胞特異的交代で塗布したリポソームにおいて投与し得る。

#### 【0196】

##### 組成／製剤

本発明の薬剤組成物は、それ自体知られた方法、例えば従来 of 合成法、溶解法、顆粒化法、鍊粉化法、乳剤化法、カプセル化法、エントラッピング法、凍結乾燥法により製造し得る。適切な製剤は、選ばれた投与経路に依る。

#### 【0197】

したがって、本発明による使用のための薬剤組成物は、製剤的に使用できる製剤へと活性化化合物の処理を促進する賦形剤および補剤を含む1種または複数の薬剤として許容される担体を用いて従来 of 方法で製剤化し得る。

#### 【0198】

注射としては、本発明の薬剤は水溶液において、好ましくはハンス溶液、リンゲル溶液または生理食塩水緩衝液などの製剤的に両立し得る緩衝液において製剤化し得る。経粘膜投与では、浸透すべき障害物に対して適切な浸透剤が製剤中に用いられる。このような浸透剤は当業界に一般に知られている。

#### 【0199】

経口投与としては、化合物は、活性化化合物を、当業界によく知られている薬剤として許容される担体と組み合わせることにより容易に製剤化し得る。このような担体は、治療する患者による経口摂取のために本発明の化合物を、錠剤、丸薬、糖衣錠、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁剤などとして製剤化することを可能にする。経口使用のための医薬製剤は、活性化化合物を固体賦形剤と結合させることにより得ることができ、生じる混合物を任意に粉碎し、望まれる場合は、好適な補剤の添加後、顆粒混合物を加工して錠剤または糖衣錠の核を得る。特に好適な賦形剤は、乳糖、ショ糖、マンニトール、またはソルビトールを含む糖類などの増量剤、例えば、トウモロコシ澱粉、小麦澱粉、米澱粉、ジャガイモ澱粉、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および／またはポリビニルピロリドン（PVP）などのセルロース製剤である。望まれる場合は、架橋ポリビニルピロリドン、寒天またはアルギン酸またはそのアルギン酸ナトリウムなどの塩などの崩壊剤を添加できる。

#### 【0200】

糖衣錠の核は、好適なコーティングと共に供される。この目的のために、濃縮

砂糖溶液が使用され得るが、これは任意にアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボボルゲル、ポリエチレングリコールおよび／または二酸化チタン、ラッカー溶液および好適な有機溶媒または有機溶媒混合物を含み得る。染料物質または色素の同定のため、または活性化化合物の用量の異なった配合を特性化するために、錠剤または糖衣錠のコーティングに添加できる。

#### 【0201】

傾向的に使用し得る医薬製剤には、ゼラチンとグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤で作製された密封カプセルやゼラチンで作製された押し込みフィットカプセルが挙げられる。押し込みフィットカプセルは、活性成分を乳糖などの増量剤、澱粉などの結合剤および／またはタルク、ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤および場合によっては安定化剤と混合して含有し得る。ソフトカプセルにおいては、活性化化合物は、脂肪油、液体パラフィン、または液体ポリエチレングリコールなどの好適な液体に溶解または懸濁し得る。さらに安定化剤を添加し得る。経口投与のための製剤は、全てそのような投与に好適な用量である必要がある。

#### 【0202】

バツカル投与では、組成物は従来の方法で製剤化された錠剤またはハッカドロップの形態をとり得る。

#### 【0203】

吸入投与では、本発明による使用のための化合物は、好適な推進剤、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の好適なガスの使用と共に加圧パックまたはネブライザーからエアロゾルスプレーの形態で簡便に送達される。加圧エアロゾルの場合、用量単位はある計算された量を送達するように、バルブを規定することにより決定し得る。吸入器または注入器において使用されるゼラチンなどのカプセルおよびカートリッジは、該化合物の粉末混合物および乳糖または澱粉などの好適な粉末基剤を含有して製剤化し得る。

#### 【0204】

該化合物は注入、例えばボーラス注射または継続的注入により非経口投与のた

めに製剤化できる。注入製剤は、保存剤を添加して、単位用量形態、例えばアンプルにおいて、または複数用量容器において供し得る。この組成物は、油性または水性媒体における懸濁液、溶液または乳液の形態を取り得、また懸濁剤、安定剤および／または分散化剤などの製剤を含有し得る。

#### 【0205】

非経口投与用の医薬製剤としては、水溶性形態における活性化合物の水溶液がある。さらに、該活性化合物の懸濁液は適切な油状注入懸濁剤として調製し得る。好適な親油性溶媒または媒体としては、ゴマ油などの脂肪油またはエチルオレイン酸エステルまたはトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステルまたはリポソームが挙げられる。水性注入懸濁液は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトールまたはデキストランなどの、懸濁液の粘度を増加させる物質を含有し得る。また、懸濁液は、任意に好適な安定化剤、または化合物の溶解度を増加させて、その製剤を高濃度溶液にし得る薬剤もまた含有できる。

#### 【0206】

他に、該活性成分は使用前に、例えば滅菌した、パイロジェンの無い水などの好適な媒体と共に粉末形態で構成され得る。

#### 【0207】

該化合物は、例えばカカオバターまたは他のグリセルドなどの従来の座剤基剤を含有した座剤、または保持浣腸などの直腸用組成物において製剤化され得る。

#### 【0208】

前記の製剤に加えて、該化合物はまた、貯蔵製剤としても製剤化し得る。このような長時間作用製剤は、移植（例えば、皮下にまたは筋肉内注射で）により投与し得る。したがって、例えば該化合物は、好適な高分子または疎水性物質（例えば、受容し得る油中乳化剤として）またはイオン交換樹脂と共に、または僅かに溶解性の誘導体として、例えば僅かに溶解性の塩として製剤化し得る。

#### 【0209】

本発明の疎水性化合物のための薬剤担体の例としては、ベンジルアルコール、非極性界面活性剤、水混和性有機ポリマーおよび水相を含む共溶媒系である。この共溶媒系は、V P D共溶媒系であり得る。V P Dは、無水エタノール中で分量



作成した3%w/vベンジルアルコール、8%w/v非極性界面活性剤ポリソルベート80および65%w/vポリエチレングリコーリ300の溶液である。VPD共溶媒系(VPD:5W)は、希釈VPDと水溶液中5%デキストロース1:1からなる。この共溶媒系は、疎水性化合物をよく溶解し、全身投与の際、それ自体が低毒性を生じる。当然、共溶媒系の比率は、その溶解度と毒性特性を破壊することなくかなり変化させ得る。さらに、表溶媒成分の特性を変化させ得る。例えばポリソルベート80の代わりに、他の低毒性非極性界面活性剤を使用し得る；ポリエチレングリコールの画分を変化させ得る；例えばポリビニルピロリドンなどの他の生物適合性ポリマーをポリエチレングリコールと交換し得る；および他の糖類または多糖類をデキストロースと置換し得る。

#### 【0210】

他に、疎水性製剤化合物のための他の送達システムを使用し得る。リポソームと乳化剤は、疎水性薬剤のためのよく知られた送達媒体または送達担体の例である。ジメチルスルホキシドなどのある一定の有機溶媒もまた、通常、より高い毒性という代償を有してではあるが使用し得る。また該化合物は、治療薬剤を含んだ固体疎水性ポリマーの半透過性マトリックスなどの持続性放出システムを用いて送達し得る。種々の持続性放出物質が確立されており、当業者によく知られている。持続性放出カプセルは、それらの化学的性質に依存して2、3週間から100日超までの間、該化合物を放出し得る。治療薬剤の化学的性質および生物学的安定性に依存して、蛋白質安定化のための追加の方法を使用し得る。

#### 【0211】

該製剤組成物はまた、好適な固体またはゲル相の担体または賦形剤を含んで成り得る。このような担体または賦形剤の例として、限定はされないが、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、種々の糖類、澱粉類、セルロース誘導体、ゼラチンおよびポリエチレングリコールなどのポリマーが挙げられる。

#### 【0212】

本発明の化合物の多くは、製剤的に適合できる対イオンとの塩として供し得る。製剤的に適合し得る塩は、限定はされないが、塩酸、硫酸、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸などの多くの酸と共に形成され得る。塩は、遊離塩基形

態におけるよりもそれに対応する水性溶媒または他のプロトン性溶媒において、より溶解する傾向がある。

### 【0213】

#### 有効用量

本発明で使用するのに適している医薬組成物には、活性成分が意図する役割を達成できる有効量で含有される組成物が含まれる。特に、治療有効量とは、治療を要する疾患の進行を回避したりまたは現症状を軽減するのに有効な量を意味する。有効量の決定は、十分に当業者の能力の範囲である。

### 【0214】

本発明の方法で使用される任意の化合物では、臨床有効量を最初に細胞アッセイにより判断できる。例えば、細胞および動物モデルへ投与量を処方して、細胞アッセイで決定された  $IC_{50}$ （すなわち、プロテインキナーゼ活性阻害の最大値の半分を達成できる試験化合物の濃度）を含む循環濃度範囲を達成する。ある場合には、3～5%の血清アルブミンの存在下に  $IC_{50}$  を決定するのが適当である。というのもこのような測定は化合物上への血漿タンパク質の結合効果に近似するからである。このような情報は、ヒトに有効な投与量をより正確に決定するために利用できる。さらに、全身投与に最も好ましい化合物は、血漿中で安全に達成できるレベルで、インタクトな細胞中のプロテインキナーゼシグナルを効果的に阻害する。

### 【0215】

治療有効量とは、結果的に患者の症状を改善する化合物の量を意味する。このような化合物の毒性と治療効果、例えば最大耐量 (MTD) および  $ED_{50}$ （最大応答の50%にあたる有効量）は、細胞培養または実験動物を用いた一般的な薬学的方法により決定できる。毒性と有効量との間の用量比は治療指数であり、MTDと  $ED_{50}$  の間の比として表される。高い治療係数を示す化合物が好ましい。これらの細胞培養アッセイおよび動物実験から得られるデータは、ヒトへの投与量範囲を処方するのに利用できる。このような化合物の用量は、僅かな毒性あるいは全く毒性のない、 $ED_{50}$  を包含する循環濃度の範囲であるのが好ましい。投与量は、使用する剤形および利用される投与経路に依存してその範囲内で

変化させることができる。実際の処方、投与経路および投与量は、患者の病態を考慮して個々の医師が選択できる (Fingl et al., 1975, 「The Pharmacological Basis of Therapeutics」、Ch. 1 p. 1 参照)。危篤状態を治療するには、MTDに到達できるような急性ボース投与または注射が、迅速な応答を得るのに必要とされる。

#### 【0216】

投与量および投与間隔は、キナーゼの変性効果、または最小有効濃度 (MEC) を維持するのに十分な活性部の血漿レベルとなるように、個々に調節される。MECは、各化合物により変化するが、*in vitro*のデータから予測可能であり、例えば、ここに記載されるアッセイによるプロテインキナーゼの50～90%阻害を達成するのに必要な濃度である。MECを得るのに必要な投与量は、個人の特性および投与経路に応じて変化する。しかし、HPLCアッセイまたはバイオアッセイを血漿濃度の決定に使用できる。

#### 【0217】

投与間隔もまた、MEC値を利用して決定できる。症状の望ましい緩和が見られるまでの、時間の10～90%、好ましくは30～90%、特に好ましくは50～90%の間、MECを上回る血漿レベルを維持できるレジュメを用いて、化合物を投与すべきである。局所投与または選択的摂取の場合、効果的な薬剤の局所濃度は血漿濃度と無関係である。

#### 【0218】

投与される組成物の量は、もちろん、治療を受ける患者、患者の体重、疾患の重症度、投与方法および処方する医師の判断によって決定される。

#### 【0219】

##### 包装

望ましくは、活性成分を含む剤形が1単位以上入ったパックまたはディスペンサ装置中に、組成物を存在させてよい。パックは例えば金属またはプラスチックホイルから成っていてよく、例えばブリスターパックである。パックまたはディスペンサ装置は投与説明書を随伴していてよい。また混和性の薬剤キャリアー中

に配合された本発明の化合物を含む組成物は、適当な容器内で製造されてよく、意図する症状の治療のためにラベルを貼っていてよい。

#### 【0220】

ある処方では、流体エネルギーミルによって得られる非常に小さい粒子の形をした本発明の化合物を使用するのが有利である。

#### 【0221】

医薬組成物の製造に本発明の化合物を使用することを、以下の記載で詳細する。この明細書で用語「活性成分」とは本発明の任意の化合物であるが、特に、前記した例の1つの最終生成物の任意の化合物である。

#### 【0222】

##### a) カプセル

カプセルを製造する際、活性化合物10質量部およびラクトース240質量部を、脱凝集配合できる。混合物は硬ゼラチンカプセルに充填でき、各カプセルは、活性化合物を、単位量でまたは単位量の一部として含有する。

#### 【0223】

##### b) 錠剤

錠剤は、以下の成分から製造できる。

質量部

活性成分	10
ラクトース	190
トウモロコシデンプン	22
ポリビニルピロリドン	10
ステアリン酸マグネシウム	3

#### 【0224】

活性化合物、ラクトースおよび数種のデンプンを脱凝集配合してよく、得られた混合物をポリビニルピロリドンのエタノール溶液で粉砕できる。乾燥した顆粒を、ステアリン酸マグネシウムおよび残りのデンプンと配合できる。混合物を成形装置で圧縮し、活性化合物を単位量でまたは単位量の一部として含有する錠剤を得る。

## 【0225】

## c) 腸溶性錠剤

錠剤は前記 (b) に記載される方法により製造できる。錠剤は、エタノール：ジクロロメタン (1 : 1) 中の酢酸フタル酸セルロース 20 % およびフタル酸ジエチル 3 % 溶液を用いて、従来の方法により腸溶性に被覆できる。

## 【0226】

## d) 座剤

座剤を製造する際、活性化合物 100 質量部を、座剤用のトリグリセリド基剤 1300 質量部に組み込んでよく、混合物を、活性成分を治療有効量で含有する座剤へと成形する。

## 【0227】

本発明の組成物において、活性化合物は、望ましい場合には、他の混和性の薬理学活性成分と化合してよい。例えば本発明の化合物は、VEGF またはアンギオポイエチンの製造を阻害または抑制し、VEGF またはアンギオポイエチンに対する細胞応答を軽減し、細胞シグナル変換を遮断し、管の浸透性亢進を阻害し、炎症を軽減し、または浮腫の形成または新血管新生を阻害または抑制する、付加的な 1 種または複数の薬剤と併用して投与できる。どのような投与経路が適当であっても、本発明の化合物を付加的な薬剤の前に、連続して、または同時に投与できる。付加的な薬剤には、抗浮腫ステロイド、NSAIDs、ras 阻害剤、抗THF 剤、抗IL1 剤、抗ヒスタミン、PAF-アンタゴニスト、COX-1 阻害剤、COX-2 阻害剤、NO シンターゼ阻害剤、Akt/PKB 阻害剤、IGF-1R 阻害剤、PKC 阻害剤およびPI3 キナーゼ阻害剤が含まれるが、これらに限定されるものではない。本発明の化合物および付加的な薬剤は、相加的または相乗的に作用する。したがって、血管形成、管浸透性亢進を阻害しかつ／または浮腫の形成を阻害する物質のこのような組合せ物の投与は、異常な増殖障害、血管形成、管の浸透性亢進亢進または浮腫の有害な作用を、物質のみを投与した場合よりもかなり軽減できる。悪性腫瘍疾患の治療では、抗増殖または細胞毒性に基づく化学療法または放射線治療を組み合わせる。

## 【0228】

本発明はまた、式1～109の化合物の医薬品としての使用に関する。

【0229】

本発明の別の態様は、管浸透性亢進、血管形成－依存性障害、増殖性疾患および／または哺乳類、特にヒトの免疫系の障害を治療するための医薬品を製造する際に式1～109の化合物またはその塩を使用することである。

【0230】

本発明はまた、管浸透性亢進、不適当な新血管新生、増殖性障害および／または免疫系の障害を治療する方法を提供し、この方法は、式1～109の化合物を、それを必要とする哺乳類、特にヒトへ、治療有効量で投与することから成る。

【0231】

このようなプロテインキナーゼの阻害に関する化合物の *in vitro* 潜在能力は、以下の方法により決定され得る。

【0232】

化合物の潜在能力は、コントロール対試験化合物を用いた、外来基質（例えば合成ペプチド（Z. Songyang et al., Nature. 373: 536～539）のリン酸化阻害量により決定できる。

【0233】

バキュロウイルス系を用いたKDRチロシンキナーゼ生成

ヒトKDR細胞内ドメインのコード配列（aa789～1354）は、HUV EC細胞から単離されたcDNAを用いたPCRにより生成された。ポリ-His6配列も、このタンパク質のN-末端で導入された。このフラグメントをトランスフェクションベクターpVL1393のXba1およびNot1部位でクローン化した。組み換えバキュロウイルス（BV）は、BaculoGold Transfection reagent（PharMingen）を用いて同時トランスフェクションすることにより生成された。組み換えBVをプラーク精製し、ウェスタン分析により確認した。タンパク生成において、SF-9細胞をSF-900-II培地中で $2 \times 10^6$  /mlとなるように増殖させ、細胞あたりのプラーク形成単位（MOI）が0.5となるように感染させた。細胞を感染後48時間で回収した。

## 【0234】

## KDRの精製

(His)<sub>6</sub> KDR (aa789~1354)を発現しているSF-9細胞を、Triton X-100ライシスバッファ(20mM Tris、pH8.0、137mM NaCl、10% グリセロール、1% Triton X-100、1mM PMSF、10 $\mu$ g/ml アプロチニン、1 $\mu$ g/ml ロイペプチン) 50mlを、細胞培養物1Lからの細胞ペレットへ添加することにより、溶解した。溶解物をSorval SS-34ローター中で19,000 rpmで、4℃で30分遠心分離した。細胞溶解液をNiCl<sub>2</sub> キレートセファロースカラム5mlにかけ、50mM HEPES、pH7.5、0.3M NaClで平衡化した。KDRを0.25Mイミダゾールを含有する同一のバッファで溶出した。カラム画分をSDS-PAGEで分析し、キナーゼ活性を測定するためにELISAアッセイ(以下)を行った。精製したKDRを25mM HEPES、pH7.5、25mM NaCl、5mM DTTバッファ中に交換し、-80℃で貯蔵した。

## 【0235】

## ヒトTie-2キナーゼ生成および精製

ヒトTie-2細胞内ドメインのコード配列(aa775~1124)は、テンプレートとしてヒト胎盤から単離されたcDNAを用いたPCRにより生成された。ポリ-His<sub>6</sub> 配列を、このタンパク質のN-末端で導入し、この構成体をトランスフェクションベクターpVL1393のXbaIおよびNotI部位でクローン化した。組み換えBVは、BaculoGold Transfection reagent (PharMingen)を用いて同時トランスフェクションすることにより生成された。組み換えBVをプラーク精製し、ウェスタン分析により確認した。タンパク生成において、SF-9昆虫細胞をSF-900-I I培地中で $2 \times 10^6$  /mlとなるように増殖させ、MOI 0.5で感染させた。スクリーニングで使用したHis-タグキナーゼの精製は、KDRで記載したのと同様であった。

## 【0236】

## ヒトF1t-1チロシンキナーゼ生成および精製

バキュロウイルス発現ベクターpVL1393 (Phar Mingen, Los Angeles, CA) を使用した。ポリ-His6をコードするヌクレオチド配列は、ヒトF1t-1 (アミノ酸786~1338) の全細胞内キナーゼドメインをコードするヌクレオチド領域の5' 末端に位置した。キナーゼドメインをコードするヌクレオチド配列を、HUVEC細胞から単離したcDNAライブラリーを用いたPCRにより生成した。ヒスチジン残基は、KDRおよびAZP70と同様の方法を用いて、タンパク質を親和的に精製することを可能にした。SF-9昆虫細胞を多重度0.5で感染させ、感染後48時間で回収した。

## 【0237】

## EGFRチロシンキナーゼ源

EGFRをSigma (Cat#E-3641; 500単位/50 $\mu$ l) から購入し、EGFリガンドはOncogene Research Products/Calbiochem (Cat#PF011~100) から入手した。

## 【0238】

## ZAP70の発現

使用したバキュロウイルス発現ベクターはpVL1393であった (Phar mingen, Los Angeles, Ca)。アミノ酸M(H)6LVPR $\phi$ Sをコードするヌクレオチド配列は、全ZAP70 (アミノ酸1~619) をコードする領域の5' に位置した。ZAP70コード領域をコードするヌクレオチド配列を、Jurkat不死化T細胞から単離されたcDNAライブラリーを用いたPCRにより生成した。ヒスチジン残基は、タンパク質の親和的精製を可能にした (上記参照)。LVPR $\phi$ S架橋は、トロンピンによるタンパク分解を認識できる配列を構成し、酵素から親和性tagを除去し得る。SF-9昆虫細胞を感染多重度0.5で感染させ、感染後48時間で回収した。

## 【0239】

## ZAP70の抽出および精製

SF-9細胞を20mM Tris、pH8.0、137mM NaCl、10% グリセロール、1% Triton X-100、1mM PMSF、1



$\mu\text{g}/\text{ml}$  ロイペプチン、 $10\mu\text{g}/\text{ml}$  アプロチニンおよび $1\text{mM}$  オルトバナジウム酸ナトリウムを含有するバッファ中で溶解した。可溶性の溶解物をキレートセファロースHiTrapカラム (Pharmacia) にかけて、 $50\text{mM}$  HEPES、 $\text{pH}7.5$ 、 $0.3\text{M}$  NaCl中で平衡化した。融合タンパク質を $250\text{mM}$ イミダゾールで抽出した。酵素を $50\text{mM}$  HEPES、 $\text{pH}7.5$ 、 $50\text{mM}$  NaClおよび $5\text{mM}$  DTTを含有するバッファ中で貯蔵した。

#### 【0240】

##### プロテインキナーゼ源

Lck、Fyn、Src、Blk、CskおよびLyn、およびその短縮形は、(例えばUpstate Biotechnology Inc. (Saratoga Lake, N. Y.) およびSanta Cruz Biotechnology Inc. (Santa Cruz, Ca.) から) 購入入手するか、または知られた天然または組み換え源から従来の方法により精製してよい。

#### 【0241】

##### PTKのための酵素免疫定量法 (ELISA)

酵素免疫定量法 (ELISA) を検出に使用し、チロシンキナーゼ活性の存在を測定する。ELISAは、例えばVoller, et al., 1980, 「Enzyme-Linked Immunosorbent assay」, : Manual of Clinical Immunology, 2d ed., RoseおよびFriedman編集, p. 359~371, Am. Soc. of Microbiology, Washington D. C. に記載される知られたプロトコールに従って実施された。

#### 【0242】

開示されたプロトコールは、特異的PTKの活性の測定に適合した。例えばELISA実験を実施するための好ましいプロトコールを以下に示す。他のレセプターPTKファミリーの化合物、または非レセプターチロシンキナーゼの活性を測定するためにプロトコールを適合させることは、十分に当業者の能力の範囲である。阻害選択性を測定する目的のために、一般的なPTK基質 (例えばポリ

(Glu, Tyr) のランダムコポリマー、20,000~50,000MW) を、アッセイ中の見かけKmの約2倍濃度のATP (典型的に5  $\mu$ M) と一緒に使用する。

#### 【0243】

以下の方法を、KDR、Flt-1、Flt-4、Tie-1、Tie-2、EGFR、FGFR、PDGFR、IGF-1-R、c-Met、Lck、hck、Blk、Csk、Src、Lyn、fgr、FynおよびZAP70チロシンキナーゼ活性に対する本発明の化合物の阻害効果をアッセイするために使用した。

#### 【0244】

バッファおよび溶液:

PGTポリ (Glu, Tyr) 4:1

-20℃での粉末貯蔵する。リン酸緩衝食塩水 (PBS) に50mg/ml溶液になるように粉末を溶解する。1mlアリコットを-20℃で貯蔵。プレート調製する際にGibcoPBS中で250  $\mu$ g/mlに希釈する。

#### 【0245】

反応バッファ: 100mM Hepes、20mM MgCl<sub>2</sub>、4mM MnCl<sub>2</sub>、5mM DTT、0.02% BSA、200  $\mu$ M NaVO<sub>4</sub>、pH7.10。

ATP: 100mMアリコットを-20℃で貯蔵。水で20  $\mu$ Mに希釈。

洗浄バッファ: 0.1% Tween 20を含むPBS。

抗体希釈バッファ: PBS中の0.1%ウシ血清アルブミン (BSA)

TMB基質: Neogenから入手したK-Blue Substrateの使用直前または使用時にTMB基質とペルオキシド溶液とを9:1で混合。

停止溶液: 1M リン酸。

#### 【0246】

方法

1. プレート調製:

PBSでPGTストック (50mg/ml) を250  $\mu$ g/mlに希釈する。

Corningの変性平底高親和性ELISAプレート(Corning #25805-96)のウェルあたり125  $\mu$ lを添加する。空のウェルへPBS 125  $\mu$ lを添加する。密封テープをかけ、37℃で一晩インキュベートする。洗浄バッファ250  $\mu$ lで1回洗浄し、乾燥インキュベーター中で37℃で約2時間乾燥する。テープをかけたプレートを密封バッグ中で使用するまで4℃で貯蔵する。

#### 【0247】

##### 2. チロシンキナーゼ反応:

—20%DMSO水溶液中の4×濃度で阻害剤溶液を調製する。

—反応バッファを調製する。

—酵素溶液を調製し、望ましい単位は50  $\mu$ lであり、例えばKDRの場合、反応中にウェルあたり総量50 ngとなるように1 ng/ $\mu$ lに調製する。氷上で貯蔵する。

—100mMストック水溶液から20  $\mu$ Mの4×ATP溶液を調製する。氷上で貯蔵する。

—ウェルあたり酵素溶液50  $\mu$ lを添加する(キナーゼの比活性に応じて、典型的にウェルあたり5～50 ngの酵素)。

—4×阻害剤を添加する。

—阻害剤アッセイのために4×ATP 25  $\mu$ lを添加する。

—室温で10分間インキュベートする。

—ウェルあたり0.05N HCl 50  $\mu$ lを添加して反応を停止する。

—プレートを洗浄する。

\*\*反応最終濃度: 5  $\mu$ M ATP、5%DMSO

#### 【0248】

##### 3. 抗体結合

—PY20-HRP(Pierce)抗体(ホスホチロシン抗体)1 mg/mlアリコットを、2段階希釈(100×、次いで200×)により、PBS中の0.1%BSA中で50 ng/mlになるように希釈する。

—ウェルあたり抗体100  $\mu$ lを添加する。室温で1時間インキュベートする

。4℃で1時間インキュベートする。

—4×プレートを洗浄する。

#### 【0249】

##### 4. 色反応

—TMB基質を調製し、ウェルあたり100  $\mu$ lを添加する。

—0.6になるまで、650 nmでODをモニターする。

—1 Mリン酸で停止する。プレートリーダーを振とうする。

—450 nmで速やかにODを読み取る。

#### 【0250】

最適なインキュベート時間および酵素反応条件は、酵素調製によってわずかに変化し、各ロットで経験的に測定される。

#### 【0251】

L c kの場合、使用する反応バッファは100 mM MOPSO、pH 6.5、4 mM MnCl<sub>2</sub>、20 mM MgCl<sub>2</sub>、5 mM DTT、0.2% BSA、200 mM NaVO<sub>4</sub>であり、同様のアッセイ条件下である。

#### 【0252】

式1～109の化合物は、式1～109の化合物により阻害される、ここに記載されていないものも含めて、同定されているまたはいまだ同定されていないプロテインチロシンキナーゼの両方に関する疾患の治療において、臨床的に使用される。

#### 【0253】

##### Cdc2源

ヒト組み換え酵素およびアッセイバッファは、購入入手されるか(New England Biolabs, Beverly, MA, USA)または知られている天然または組み換え源から従来の方法で精製されてよい。

#### 【0254】

##### Cdc2アッセイ

使用できるプロトコールは、購入入手した変性の少ない試薬によってもたらされる。すなわち、反応は、新たな300  $\mu$ M ATP (31  $\mu$ Ci/ml) およ

び最終濃度  $30 \mu\text{g}/\text{ml}$  のヒスチジンタイプ I I I s を補足した  $50 \text{mM}$  Tris pH7.5、 $100 \text{mM}$  NaCl、 $1 \text{mM}$  EGTA、 $2 \text{mM}$  DTT、 $0.01\%$  Brij、 $5\%$  DMSO および  $10 \text{mM}$   $\text{MgCl}_2$  を含有するバッファ（市販のバッファ）中で実施される。酵素の単位を含有する  $80 \mu\text{L}$  体積で、阻害剤の存在または不在下に  $25^\circ\text{C}$  で  $20$  分間、反応させる。反応を  $10\%$  酢酸  $120 \mu\text{L}$  の添加により停止する。ホスホセルロース紙上に混合物をスポットティングすることにより、取り込まれていない標識から基質を分離し、それぞれ  $75 \text{mM}$  のリン酸で  $5$  分間ずつ  $3$  回洗浄する。液体発光物質の存在下にベータカウンターにより回数を計測する。

#### 【0255】

PKCキナーゼ源

PKCの触媒サブユニットは、購入入手可能である (Calbiochem)

。

#### 【0256】

PKCキナーゼアッセイ

掲載された方法による放射性キナーゼアッセイを利用する (Yasuda, I., Kirshimoto A., Tanaka, S., Tominaga, M., Sakurai, A., Nishizuka, Y. Biochemical and Biophysical Research Communication 3: 166, 1220~1227 (1990))。すなわち、全ての反応は  $50 \text{mM}$  Tris-HCl pH7.5、 $10 \text{mM}$   $\text{MgCl}_2$ 、 $2 \text{mM}$  DTT、 $1 \text{mM}$  EGTA、 $100 \mu\text{M}$  ATP、 $8 \mu\text{M}$  ペプチド、 $5\%$  DMSO および  $^{33}\text{P}$  ATP ( $8 \text{Ci}/\text{mM}$ ) を含有するキナーゼバッファ中で実施される。化合物および酵素は、反応容器中で混合され、反応はATPおよび基質混合物の添加により開始される。 $10 \mu\text{L}$  停止バッファ ( $75 \text{mM}$  リン酸中の  $5 \text{mM}$  MATP) の添加によって反応を停止した後、混合物の一部をホスホセルロースフィルター上にスポットティングする。スポットされたサンプルを  $75 \text{mM}$  リン酸を用い、室温で  $5 \sim 15$  分間、 $3$  回洗浄する。放射標識の組込を液体シンチレーション係数により定量化する。

## 【0257】

## Erk2酵素源

組み換えマウス酵素およびアッセイバッファは購入入手可能であり (New England Biolabs, Beverly MA, USA)、あるいは従来の方法を用いて既に知られている天然源または組み換え源から精製できる。

## 【0258】

## Erk2酵素アッセイ

すなわち、反応は、新たな100mM ATP (31mCi/ml) および30mM ミエリン塩基性タンパク質を補足した50mM Tris pH7.5、1mM EGTA、2mM DTT、0.01% Brij、5%DMSOおよび10mM MgCl<sub>2</sub> を含有するバッファ (市販のバッファ) 中で、提供者の推薦する条件下に実施される。反応体積および組み込まれる放射性の分析法は、PKCアッセイで記載した通りである (上記参照)。

## 【0259】

## T細胞活性化のin vitroモデル

分裂促進因子または抗原で活性化される場合、T細胞はIL-2の分泌を促進し、これは、つづく増殖期を支持する増殖因子である。したがって、一次T細胞またはT細胞活性化を代理する適当なT細胞系からのIL-2の精製またはその細胞増殖のいずれを測定してもよい。これらのアッセイの両方とも文献によく記載されるものであり、そのパラメーターも記載されている (Current Protocols in Immunology, Vol 2, 7.10.1~7.11.2)。

## 【0260】

すなわち、T細胞は同種異系の刺激細胞との共培養により活性化され、方法は一方向混合リンパ球反応である。応答物質および刺激物質である末梢血単核細胞を、Ficoll-Hypaqueグラジエント (Pharmacia) を用い、製造者の方針に従って精製する。刺激細胞では、ミトマイシンC (Sigma) またはガンマ線照射処理を行うことにより有糸分裂が不活性化される。応答細胞および刺激細胞は、試験化合物の存在または不在下に2~1の割合で共培養さ

れる。典型的に、 $10^5$  応答細胞を  $5 \times 10^4$  の刺激細胞と混合し、U底マイクロタイタープレート (Costar Scientific) 中に入れる ( $200 \mu\text{l}$  体積)。細胞を、加熱非働化したウシ胎児血清 (Hyclone Laboratories) または男性ドナーから採取しプールしておいたヒトAB血清、 $5 \times 10^{-5} \text{ M}$  2メルカプトエタノールおよび0.5% DMSOのいずれかを補足したRPMI 1640で培養した。回収前 (典型的に3日目) に1日、培養物を<sup>3</sup>Hチミジン (Amersham)  $0.5 \mu\text{Ci}$  でパルスする。培養物を回収し (Betaplate harvester, Wallac)、液体シンチレーション (Betaplate, Wallac) により、アイソトープの取り込みを推定する。

#### 【0261】

IL-2生成の測定からT細胞の活性化を推測するのに、同一の培養系を使用してよい。培養開始後18~24時間で上清を除き、製造者の指示に従ってIL-2濃度をELISAにより測定する (RおよびD系)。

#### 【0262】

##### T細胞活性化の *in vivo* モデル

化合物の *in vivo* での効能について、直接T細胞の活性化を測定できることが知られているかまたはT細胞がエフェクターを確定できる、動物モデル中で試験した。T細胞は、T細胞レセプターの一定量がモノクローナル抗CD3抗体 (Ab) と結合することにより、活性化できる。このモデルでは、全採血2週間前に、BALB/cマウスへ抗-CD3 Ab  $10 \mu\text{g}$  を腹腔内投与する。試験薬剤を投与される動物は、抗-CD3 Ab投与1週間前に化合物を単回量予め処理される。T細胞活性化の指標である前炎症サイトカインインターフェロン- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) および腫瘍壊死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) の血清レベルは、ELISAにより測定される。同様のモデルでは、キーホールリンペットヘモシアニン (KLH) などの特異的抗原を用いて *in vivo* でT細胞をプライミングし、次いで、ドレーンリンパ節細胞を同一の抗原で二次 *in vitro* 攻撃する。前記するように、サイトカイン生成の測定は、培養細胞の活性部位を予測するために利用される。すなわち、C57BL/6マウスは、完全フロイント

アジュバント (CFA) 中に乳化したKLH  $100 \mu\text{g}$  を0日目に皮下投与することにより免疫化された。動物は、免疫化の1日前に化合物を前処理され、次いで免疫後1日、2日および3日目に化合物を処理された。ドレーンリンパ節を4日目に回収し、その細胞を組織培養培地 (加熱非働化子牛胎児血清 (Hyclone Laboratories)、 $5 \times 10^{-5} \text{ M}$  2-メルカプトエタノールおよび0.5% DMSOを補足したRPMI 1640) 1mlあたり $6 \times 10^6$  となるように、24時間および28時間の両方で培養した。培養物上清を用いてELISAを行い、オートクリンT細胞増殖因子インターロイキン-2 (IL-2) および/またはIFN- $\gamma$  レベルを予測した。

#### 【0263】

リード化合物もヒトの疾患の動物モデルで試験できる。例えば、実験的な自己免疫脳脊髄炎 (EAE) およびコラーゲン誘導性関節炎 (CIA) である。ヒトの多発性硬化症に類似するEAEモデルが、ラットおよびマウスの両方で記載されている (FASEB, J. 5: 2560~2566, 1991; murine model: Lab. Invest. 4 (3): 278, 1981; rodent model: J. Immunol 146 (4): 1163~8, 1991)。すなわち、マウスまたはラットはミエリン塩基性タンパク質 (MBP)、またはその神経原性ペプチドおよびCFAのエマルジョンで免疫化される。急性疾患は、細菌毒素、例えばbordetella pertussisの添加により誘導できる。再発性/持続性疾患は、免疫化した動物のMBP/ペプチド由来のT細胞の養子免疫細胞移入により誘導される。

#### 【0264】

CIAは、タイプIIコラーゲンを用いた免疫化によりDBA/1マウス中に誘導できる (J. Immunol: 142 (7): 2237~2243)。マウスは、酵素の攻撃から10日程度で関節炎の様相を呈し、免疫後90日程度で評価されてよい。EAEおよびCIAモデルのいずれにおいても、化合物は予防的にまたは疾患発症時に投与されてよい。有効な薬剤は重症度および/または発症率を低下し得るべきである。

#### 【0265】



1種または複数の血管形成性レセプターPTKおよび／または炎症応答の仲介を含むlckのようなプロテインキナーゼを阻害する本発明の特定の化合物は、このようなモデルにおいて関節炎の重症度および発症率を低下できる。

#### 【0266】

化合物は、マウスの皮膚(Ann. Rev. Immunol., 10: 333~58, 1992; Transplantation: 57(12): 1701~1706, 1994)または心臓(Am. J. Anat.: 113: 273, 1963)のいずれかの同種移植片モデルでも試験できる。すなわち、皮膚移植片全厚をC57BL/6マウスからBALB/cマウスへと移植する。移植片は、6日目から毎日、拒絶反応の出現を調査される。新生体マウスの心臓移植モデルでは、新生体の心臓をC57BL/6マウスから成体CBA/Jマウスの耳介へと異所移植する。心臓は、移植後4~7日で鼓動を開始し、拒絶は、解剖顕微鏡を用いて鼓動の中断を見出すことにより視覚的に確認できる。

#### 【0267】

細胞レセプターPTKアッセイ

以下の細胞アッセイを利用して、本発明の異なる化合物であるKDR/VEGFR2の活性および効果のレベルを測定する。特異的なリガンド刺激を利用する類似したレセプターPTKアッセイは、従来からよく知られた技術を用いて、他のチロシンキナーゼのために、同一系で設計できる。

#### 【0268】

ヒト臍静脈内皮細胞(HUVEC)中のVEGF-誘導KDRリン酸化を、ウェスタンブロットにより測定する。

#### 【0269】

1. HUVEC細胞(プールしたドナー由来のもの)をClonetics(San Diego, CA)から購入し、メーカーの指示に従って培養する。最初のパッセージ(3~8)のみをこのアッセイに使用する。細胞を100mmディッシュ(組織培養用、Falcon; Becton Dickinson; Plymouth; England)中で、完全EBM培地(Clonetics

) を使用して培養する。

#### 【0270】

2. 化合物の阻害活性を判断するために細胞をトリプシン処理し、6-ウェルクラスタープレート (Costar; Cambridge, MA) の各ウェル中で  $0.5 \sim 1.0 \times 10^5$  細胞/ウェルで播種した。

#### 【0271】

3. 播種後3~4日で、プレートは典型的に90~100%融合する。培地を全てのウェルから除き、細胞をPBS 5~10mlですすぎ、EBMをベースとし補足分を添加しない培地 (すなわち血清飢餓状態) 5mlで18~24時間インキュベートする。

#### 【0272】

4. 阻害剤の一連の希釈物をEBM培地1mlに添加し (細胞に対する最終濃度が  $25 \mu\text{M}$ 、 $5 \mu\text{M}$ 、または  $1 \mu\text{M}$ )、 $37^\circ\text{C}$ で1時間インキュベートする。全てのウェルへ、EBM培地2ml中で最終濃度が  $50 \text{ ng/ml}$  となるようにヒト組み換えVEGF<sub>165</sub> (R&D Systems) を添加し、 $37^\circ\text{C}$ で10分間インキュベートする。未処理のまたはVEGFのみで処理したコントロール細胞を、バックグラウンドのリン酸化およびVEGFによるリン酸化誘導の評価のために使用する。

#### 【0273】

全てのウェルを、オルトバナジウム酸ナトリウム (Sigma)  $1 \text{ mM}$  を含有する冷PBS 5~10mlですすぎ、細胞を溶解し、プロテアーゼ阻害剤 (PMSEF  $1 \text{ mM}$ 、アプロチニン  $1 \mu\text{g/ml}$ 、ペプスタチン  $1 \mu\text{g/ml}$ 、ロイペプチン  $1 \mu\text{g/ml}$ 、バナジウム酸ナトリウム  $1 \text{ mM}$ 、フッ化ナトリウム  $1 \text{ mM}$ ) およびDnase  $1 \mu\text{g/ml}$  を含有するRIPAバッファ ( $50 \text{ mM}$  Tris-HCl) pH7、 $150 \text{ mM}$  NaCl、1% NP-40、0.25%デオキシコール酸ナトリウム、 $1 \text{ mM}$  EDTA)  $200 \mu\text{l}$  中でかきとる (全ての化学物質はSigma Chemical Company, St Louis, MOから入手)。溶解物を  $14,000 \text{ rpm}$  で30分間回転させ、核を除く。

## 【0274】

冷（-20℃）エタノール（2体積）を少なくとも1時間または最大一晩添加することにより、同量のタンパク質を沈殿させる。ペレットを、5%メルカプトエタノール（BioRad; Hercules, CA）を含むLaemliサンプルバッファ中に再構成し、5分間沸騰させる。ポリアクリルアミドゲル電気泳動（6%、1.5mm Novex, San Diego, CA）によりタンパク質を分離し、Novex Systemを用いてニトロセルロースメンブレンへ移行させる。子牛の血清アルブミン（3%）で遮断した後、抗-KDRポリクローナル抗体（C20, Santa Cruz Biotechnology; Santa Cruz, CA）または抗ホスホチロシンモノクローナル抗体（4G10, Upstate Biotechnology, Lake Placid, NY）を用いて、タンパク質を4℃で一晩試験する。洗浄し、ヤギ抗ウサギまたはヤギ抗マウスIgGのHRP-結合F(ab)<sub>2</sub>で1時間インキュベートした後、発光化学ルミネセンス（ECL）システム（Amersham Life Science, Arlington Height, IL）を用いてバンドを視覚化する。

## 【0275】

*in vivo* 子宮浮腫モデル

このアッセイでは、化合物の、エストロゲン刺激後の始めの数時間で起こるマウスの子宮質量の急速な増加を阻害する能力を測定する。早期に見られるこの子宮質量増加が、子宮血管の浸透性の亢進で生じる浮腫によるものであることが知られている。Cullinan-BoveおよびKoss（Endocrinology（1993）, 133 : 829~837）は、エストロゲン刺激による子宮浮腫と子宮内のVEGF mRNA発現の増加の密接な一時的関連を実証している。この結果は、エストロゲン刺激後の子宮質量の急速な増加を十分に抑制する、VEGFに対する中和モノクローナル抗体の使用により確認された（WO97/42187）。したがって、このシステムはVEGFシグナリングの*in vivo*阻害および浸透圧亢進および浮腫に関するモデルとして使用できる。

## 【0276】

材料：全てのホルモンはSigma (St. Louis, MO) またはCal Biochem (La Jolla, Ca) から凍結乾燥した粉末として購入でき、説明書に従って製造できる。

## 【0277】

賦形剤成分 (DSMO, Cremaphor EL) をSigma (St. Louis, MO) から購入できる。

## 【0278】

マウス (Balb/c, 8~12週齢) をTaconic (Germantown, NY) から購入でき、institutional Animal Care および Use Committee Guidelineに従って病原体のいない動物飼育箱で飼育する。

## 【0279】

方法：

1日目：Balb/cマウスに妊娠メス血清ゴナドトロピン (PMSG) 12 . 5単位を腹腔内投与する。

## 【0280】

3日目：マウスにヒト絨毛膜ゴナドトロピン (hCG) 15単位を腹腔内投与する。

## 【0281】

4日目：マウスを無作為に選択し、5~10匹の集団に分割する。溶解度および1~100mg/kgの範囲の用量の賦形剤に応じて、試験化合物を腹腔内投与、静脈注射または皮下投与の経路で投与する。賦形剤コントロール群には賦形剤のみを投与し、2つの群は未処理のままとする。

## 【0282】

30分後、実験的に賦形剤群および未処理群の1つへ、17-エストラジオール (500  $\mu$ g/kg) を腹腔内投与した。2~3時間後、動物はCO<sub>2</sub> 吸入により障害を受ける。中線切開に続き、それぞれの子宮を隔離し、子宮頸の真下の子宮と卵管との間で切断することにより取り出す。測定 (湿量) の前に子宮の完

全性に障害が生じないように注意しながら脂肪と連結した組織とを取り除いた。水で充満したガラスボトルを用いて、2枚の濾紙シートに挟んで圧縮することにより液体を除去し、子宮から水分を取り除く。水分を取り除いた後に子宮を測量する（脱水後の質量）。湿量と脱水後の質量との差を、子宮の液体含量とみなす。処理群の液体含量の平均値を未処理または賦形剤処理群と比較する。有意差をスチューデント検定により測定する。非刺激コントロール群をエストラジオール応答をモニターするのに使用する。

### 【0283】

血管新生レセプターチロシンキナーゼの阻害剤である本発明の化合物もまた血管新生のMatrigel移植モデル中で活性である。Matrigel新血管新生モデルでは、皮下に移植された外来マトリックスの明らかに混在した範囲で、新しい血管形成が起こり、これは腫瘍細胞を生じる前血管形成因子の存在下に誘導される（例えば以下のものを参照：Passaniti, A., et al, Lab. Investig. (1992), 67 (4), 519~528 ; Anat. Rec. (1997), 249 (1), 63~73 ; Int. J. Cancer (1995), 63 (5), 694~701 ; Vasc. Biol. (1995), 15 (11), 1857~6）。モデルは3~4日使用され、終点では、新血管新生の顕微鏡での視覚的／イメージ的確認、顕微鏡での微小血管密度測定、および移植体除去後対阻害剤未処理の動物からのコントロールにおけるヘモグロビンの定量（ドラブキン法）を行う。モデルには刺激としてbFGFまたはHGFのいずれを使用してもよい。

### 【0284】

#### 実施例1

7-シクロペンチル-5-(4-フェノキシフェニル)-5H-ピローロ[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン

#### a) 2-シクロペンチルアセトニトリル

ジエチルエーテル(100mL)中の水素化ナトリウム(2.17g、油分60%、54.2mmol)混合物を0℃まで冷却し、ジエチル(シアノメチル)ホスホネート(9.6g、54.2mmol)で処理し、その間、混合物の温度

は0℃より低く維持した。ジエチルエーテル(25 mL)中のシクロペンタノン(4.13 g、49.3 mmol)を混合物へ5℃より低い温度で添加し、次いで反応物を周囲温度まで加熱し、さらに16時間攪拌した。水(240 mL)を混合物へ添加し、次いで層を分離した。水層をジエチルエーテル(50 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(50 mL)および次に食塩水(50 mL)で抽出し、最後に硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残留物をエタノール(40 mL)中に溶解し、次いで炭素上の10%パラジウム(250 mg)を添加し、混合物を周囲圧力で周囲温度で16時間水素添加した。触媒をセライトのパッドを通し、濾過により除去し、濾液を減圧下に油へと濃縮した。表題化合物を分留により精製し、淡黄色の油4.08 g(75.6%)を得た(20 torrで沸点63℃)。

【0285】

【化99】

<sup>1</sup>H NMR (Chloroform-*d*, 400 MHz) δ 2.35 (d, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.59-1.69 (m, 4H), 1.29 (m, 2H).

【0286】

b) 1-シクロペンチル-2-オキソエチルシアニド

テトラヒドロフラン(10 mL)中の2-シクロペンチルアセトニトリル(0.50 g、4.59 mmol)混合物を-60℃まで冷却し、次いでペンタン中の1.7M tert-ブチルリチウム(3.25 mL、5.50 mmol)で処理し、その間、反応温度を-55℃より低い温度に維持した。溶液を10分間攪拌し、ギ酸エチル(0.41 g、5.50 mmol)を滴加した。混合物を周囲温度まで加熱し、さらに16時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムにかけ、ジクロロメタン/酢酸エチル(95:5)で溶出した。0.1~0.3のR<sub>f</sub>を有する物質を含有する画分(TLC、ジクロロメタン/酢酸エチル(95:5)、過マンガン酸カリウム系)を合わせ、濃縮して油を取得し、これはさらに精製せずに使用した。

【0287】

【化100】

<sup>1</sup>H NMR (Chloroform-*d*, 400 MHz) δ 9.57 (s, 1H), 3.54 (d, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.4-1.9 (m, 8H).

## 【0288】

c) (4-フェノキシアニリノ) メチルシアニド

テトラヒドロフラン (50 mL) 中の4-フェノキシアニリン (7.0 g、37.8 mmol)、ブromoアセトニトリル (4.5 g、37.8 mmol) およびトリエチルアミン (4.2 g、41.6 mmol) 混合物を85℃で5.25時間加熱し、次に冷却し、さらにブromoアセトニトリル (6.5 g、5.46 mmol) を添加した。混合物を85℃で18時間加熱し、次に冷却し、減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン (50 mL) と水 (50 mL) とに分配した。水層をジクロロメタン (30 mL) で抽出し、合わせた有機層を5 Nの水性水酸化ナトリウム (30 mL) で抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を次いで、溶離液としてジクロロメタン/酢酸エチル (98:2) を用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにより精製し、表題化合物 3.8 g (45%) を暗褐色固体として得た。

## 【0289】

## 【化101】

<sup>1</sup>H NMR  
(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7.32 (t, 2H), 7.03 (t, 1H), 6.87-6.94 (m, 4H), 6.76 (d, 2H), 6.26 (bs, 2H), 4.25 (s, 2H); RP-HPLC (Hypersil HS-C18, 5μm, 100Å, 4.6 x 250 mm; 25%-100% acetonitrile-0.05 M ammonium acetate over 25 min, 1 mL/min) t<sub>r</sub> 18.4 min.; MS: MH<sup>+</sup> 225.1.

## 【0290】

d) 3-アミノ-4-シクロペンチル-1-(4-フェノキシフェニル)-1H-2-ピロールカルボニトリル

1,2-ジメトキシエタン (10 mL) 中の(4-フェノキシアニリノ) メチルシアニド (0.68 g、3.30 mmol) および1-シクロペンチル-2-オキソエチルシアニド (0.54 g、3.94 mmol) 混合物を酢酸2滴で処理し、次いで85℃で45分間加熱した。混合物を周囲温度で冷却し、次いで1

, 5-ジアザビシクロ [4, 3, 0] ノン-5-エン (DBN) (1.13 g, 9.09 mmol) を添加した。混合物を次いで65℃で16時間、85℃で6時間加熱した。新しいDBN (0.25 mL) を添加し、混合物を85℃でさらに18時間加熱した。溶剤を減圧下に除去し、残留物をシリカゲルカラムにかけて、ヘプタン/酢酸エチル (7:3) で抽出し、表題化合物185 mg (17.8%) をガラスとして得た。

## 【0291】

## 【化102】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7.42 (m, 4H), 7.17 (t, 1H), 7.04-7.11 (m, 4H), 6.99 (s, 1H), 5.10 (bs, 2H), 2.82 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.58 (m, 2H); RP-HPLC (Hypersil HS-C18, 5μm, 100Å, 4.6 x 250 mm; 25%-100% acetonitrile-0.05 M ammonium acetate over 25 min, 1 mL/min) t<sub>r</sub> 26.2 min.; MS: MH<sup>+</sup> 343.9.

## 【0292】

e) 7-シクロペンチル-5-(4-フェノキシフェニル)-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン

無水エタノール (10 mL) 中の3-アミノ-4-シクロペンチル-1-(4-フェノキシフェニル)-1H-2-ピロールカルボニトリル (185 mg, 0.539 mmol) 混合物をホルムアミジンアセテート (450 mg, 4.33 mmol) で処理し、85℃で2時間加熱した。溶剤を減圧下に蒸発させ、次いで残留物を予備した逆相HPLCで精製し、表題化合物145 mg (73%) を凍結乾燥後に白色固体として得た。

## 【0293】

## 【化103】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.19 (s, 1H), 7.44 (m, 5H), 7.19 (t, 1H), 7.13 (m, 4H), 5.79 (bs, 2H), 3.23 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 1.64 (m, 2H); RP-HPLC (Hypersil HS-C18, 5μm, 100Å, 4.6 x 250 mm; 5%-100% acetonitrile-0.05 M ammonium acetate over 25 min, 1 mL/min) t<sub>r</sub> 23.3 min.; MS: MH<sup>+</sup> 371.5.

## 【0294】



## 実施例2：

1-シクロペンチル-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピローロ-[2,3-d]ピリダジン-4-アミン

a) エチル3-シアノ-1-シクロペンチル-1H-2-ピローロカルボキシレート

表題化合物を、シクロペンチルアミンとジエチル(2E, 4E, 6E)-3,6-ジシアノ-2,7-ジヒドロキシ-2,4,6-オクタトリエンジオエートとから、Huisgen<sup>1</sup>に記載される方法により収率13%で得た。

【0295】

【化104】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7.47 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.31 (q, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 1.66 (m, 2H), 1.32 (t, 3H);  
RP-HPLC (Hypersil HS-C18, 5μm, 100A, 4.6 x 250 mm; 5%-100% acetonitrile-0.05 M ammonium acetate over 25 min, 1 mL/min) t<sub>r</sub> 22.2 min.

【0296】

b) 3-シアノ-1-シクロペンチル-1H-2-ピローロカルボン酸

エタノール(25 mL)および水(5 mL)中のエチル3-シアノ-1-シクロペンチル-1H-2-ピローロカルボキシレート(1.15 g, 5.16 mmol)混合物を水酸化カリウム(0.58 g, 10.32 mmol)で処理した。混合物を75℃で30分間加熱し、次に冷却し、溶剤を減圧下に蒸発させた。水(20 mL)を添加し、溶液を0℃まで冷却し、次いで濃塩酸(1.3 g, 36重量%, 11.35 mmol)で酸性化した。形成されたスラリーを10分間攪拌し、次いで固体を濾過により回収し、表題化合物(0.75 g, 75%)を淡橙色の固体として得た。

【0297】

【化105】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 13.49 (bs, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.47 (m, 1H), 22.09 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 1.64 (m, 2H); RP-HPLC (Hypersil HS-C18, 5μm, 100Å, 4.6 x 250 mm; 5%-100% acetonitrile-0.05 M ammonium acetate over 25 min, 1 mL/min) t<sub>r</sub> 12.52 min.

## 【0298】

c) 1-シクロペンチル-2-ホルミル-1H-3-ピロールカルボニトリルジクロロメタン (5 mL) 中の3-シアノ-1-シクロペンチル-1H-2-ピロロカルボン酸 (0.75 g, 3.68 mmol) 混合物を0℃に冷却し、塩化オキザリル (0.52 g, 4.04 mmol) で処理した。N, N-ジメチルホルムアミド (1 滴) を添加し、混合物を周囲温度まで加熱し、1.5時間攪拌した。溶剤を減圧下に除去し、残留物をジグリム (10 mL) 中に溶解した。得られた溶液を-60℃に冷却し、リチウムトリ-tert-ブトキシアルミノヒドリド (8 mL、ジグリム中の0.5 M 溶液、4.0 mmol) を約1.5時間かけて滴加し、その環溶液の温度を-60℃より低く維持した。混合物を-10℃に加熱し、次いで-60℃に冷却し、ジグリム中の0.5 M リチウムトリ-tert-ブトキシアルミノヒドリドをさらに添加した (1.5 mL、0.75 mmol)。混合物を周囲温度まで加熱し、濃塩酸 (1 mL) で処理し、予備した逆相HPLCにより精製して表題化合物 (200 mg、30%) を得た。

## 【0299】

## 【化106】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9.82 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 5.32 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.81 (m, 4H), 1.66 (m, 2H); 5%-100% acetonitrile-0.05 M ammonium acetate over 25 min, 1 mL/min) t<sub>r</sub> 19.46 min.; GC/MS: MH<sup>+</sup> 189.2.

## 【0300】

d) 1-シクロペンチル-1H-ピロロ [2, 3-d] ピリダジン-4-アミン

エタノール (30 mL) 中の1-シクロペンチル-2-ホルミル-1H-3-ピロールカルボニトリル (0.525 g, 2.79 mmol) およびヒドラジン

ジヒドロクロリド (0.35 g、3.35 mmol) 混合物を還流するまで2.5時間加熱し、次に周囲温度まで冷却し、予備した逆相HPLCで精製して、表題化合物を酢酸アンモニウムの混入した湿ガラスとして得た (594 mg) (<sup>1</sup>H NMRで測定して60重量%、収量=337 mg)。

## 【0301】

## 【化107】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.83 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.10 (bs, 2H), 4.94 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.89 (m, 4H), 1.70 (m, 2H); 5%-100% acetonitrile-0.05 M ammonium acetate over 25 min, 1 mL/min) t<sub>r</sub> 19.46 min.; LC/MS: MH<sup>+</sup> 203.0.

## 【0302】

e) 3-ブロモ-1-シクロペンチル-1H-ピローロ [2, 3-d] ピリダジン-4-アミン

ジクロロメタン (100 mL) 中の1-シクロペンチル-1H-ピローロ [2, 3-d] ピリダジン-4-アミン (0.595 mg、約60%の純度、1.76 mmol) 混合物を、臭素 (0.5 g、2.95 mmol) を含有するジクロロメタン溶液 (5 mL) で1.25時間かけて処理した。混合物をさらに1時間攪拌し、臭素 (0.3 g) を含有するジクロロメタン (3 mL) をさらに添加した。混合物を2.5時間攪拌し、5 N水性水酸化ナトリウム 5 mL および水 25 mL で処理した。層を分離し、有機層を減圧下に濃縮し残留物を得、これを予備した逆相HPLCで精製し、3-ブロモ-1-シクロペンチル-1H-ピローロ [2, 3-d] ピリダジン-4-アミン (168 mg、35%) を得た。

## 【0303】

## 【化108】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.94 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.11 (bs, 2H), 4.94 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.83 (m, 4H), 1.67 (m, 2H); 5%-100% acetonitrile-0.05 M ammonium acetate over 25 min, 1 mL/min) t<sub>r</sub> 11.25 min.; LC/MS: MH<sup>+</sup> 282.8.

## 【0304】

f) 1-シクロペンチル-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピローロ  
[2, 3-d] ピリダジン-4-アミン

エチレングリコールジメチルエーテル (3 mL) および水 (1.5 mL) 中の  
3-ブロモ-1-シクロペンチル-1H-ピローロ [2, 3-d] ピリダジン-  
4-アミン (0.057 g, 0.178 mmol)、4-フェノキシフェニルボ  
ロン酸 (0.057 g, 0.266 mmol)、炭酸ナトリウム (0.062 g  
、0.588 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウ  
ム (0) (12 mg, 0.011 mmol) 混合物を、窒素雰囲気下に 85℃で  
2.5 時間加熱した。混合物を周囲温度まで冷却し、溶剤を減圧下に蒸発させた  
。残留物を予備した逆相 HPLC で精製し、4-フェノキシフェニルボロン酸の  
混入した表題化合物を得た。残留物をジクロロメタンと 5 N 水性水酸化ナトリウ  
ムとに分配した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濾液を蒸発さ  
せて表題化合物 (14 mg, 21%) を得た。

【0305】

【化109】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.98 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.40 (t,  
2H), 7.17 (t, 1H), 7.09 (m, 4H), 5.76 (bs, 2H), 5.01 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 1.91 (m,  
2H), 1.71 (m, 2H); 5%-100% acetonitrile-0.05 M ammonium acetate over 25 min,  
1 mL/min) t<sub>r</sub> 20.60 min.; LC/MS: MH<sup>+</sup> 371.2.

【0306】

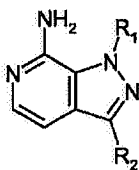
(1) Huisgen, R. : Laschtuvka, E. Eine Neu  
e Synthesen von Derivaten des Pyrrol  
es. Chem. Ber. 1960, 93, 65.

【0307】

本発明の他の好ましい化合物は、以下の式 (I) の化合物である。

【0308】

【化110】



式中、

R<sub>1</sub> = トランス-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド

フェニル-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

フェニル-1-メチル-2-インドールカルボキサミド

フェニル-2,2-ジメチル-3-フェニルプロパンアミド

フェノキシフェニル

R<sub>2</sub> = シクロペンチル

シス-シクロヘキシルピペラジン

トランス-シクロヘキシルピペラジン

ピペラジニル-ペリジニル

### 【0309】

さらに具体的には、化合物は、

N1-[4-(7-アミノ-3-シクロペンチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル)フェニル]トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-カルボキサミド；

シス-N1-(4-{7-アミノ-3-[4-(4-メチルピペラジノ)シクロヘキシル]-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル}フェニル)トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-カルボキサミド；

トランス-N1-(4-{7-アミノ-3-[4-(4-メチルピペラジノ)シクロヘキシル]-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル}フェニル)トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-カルボキサミド；

N1-(4-{7-アミノ-[3-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル}フェニル)-2-フェニル-1-シクロプロパンカルボキサミド；

N1-[4-(7-アミノ-3-シクロペンチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル)フェニル]トランス-2-フェニルシクロプロパン-1-カルボキサミド；

c] ピリジン-1-イル) フェニル] -4-(トリフルオロメチル) ベンズアミド;

シス-N1-(4-{7-アミノ-3-[4-(4-メチルピペラジノ) シクロヘキシル] -1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-1-イル) フェニル} -4-(トリフルオロメチル) ベンズアミド;

トランス-N1-(4-{7-アミノ-3-[4-(4-メチルピペラジノ) シクロヘキシル] -1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-1-イル) フェニル} -4-(トリフルオロメチル) ベンズアミド;

N1-(4-{7-アミノ-[3-(1-メチルピペリジン-4-イル) ピペリジン-4-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-1-イル) フェニル} -4-(トリフルオロメチル) ベンズアミド;

N2-[4-(7-アミノ-3-シクロペンチル-1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-1-イル) フェニル] -1-メチル-1H-2-インドールカルボキサミド;

シス-N2-(4-{7-アミノ-3-[4-(4-メチルピペラジノ) シクロヘキシル] -1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-1-イル) フェニル} -1-メチル-1H-2-インドールカルボキサミド;

トランス-N2-(4-{7-アミノ-3-[4-(4-メチルピペラジノ) シクロヘキシル] -1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-1-イル) フェニル} -1-メチル-1H-2-インドールカルボキサミド;

N2-(4-{7-アミノ-3-[(1-メチルピペリジン-4-イル) ピペリジン-4-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-1-イル) フェニル} -1-メチル-1H-2-インドールカルボキサミド;

N1-[4-(7-アミノ-3-シクロペンチル-1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-1-イル) フェニル] -2, 2-ジメチル-3-フェニルプロパナミド;

シス-N1-(4-{7-アミノ-3-[4-(4-メチルピペラジノ) シクロヘキシル] -1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-1-イル) フェニル} -2, 2-ジメチル-3-フェニルプロパナミド;

トランス-N1-(4-{7-アミノ-3-[4-(4-メチルピペラジノ)シクロヘキシル]-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-1-イル}フェニル)-2, 2-ジメチル-3-フェニルプロパナミド;

N1-(4-{7-アミノ-3-[(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル]-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-1-イル}フェニル)-2, 2-ジメチル-3-フェニルプロパナミド;

3-シクロペンチル-1-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-7-アミン;

シス-3-[4-(4-メチルピペラジノ)シクロヘキシル]-1-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-7-アミン;

トランス-3-[4-(4-メチルピペラジノ)シクロヘキシル]-1-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-7-アミン;  
および

3-[(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル]-1-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-7-アミンである。

#### 【0310】

他の好ましい化合物には以下のものが含まれる。

7-シクロペンチル-5-(4-フェノキシフェニル)-5H-ピローロ[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン;

1-シクロペンチル-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピローロ[2, 3-d]ピリダジン-4-アミン;

4-アミノ-9-シクロペンチル-6-(4-フェノキシフェニル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4, 5-b][1, 4]ジアゼピン-8-オン; および

4-アミノ-9-シクロペンチル-6-(4-フェノキシフェニル)-8, 9-ジヒドロ-5H-ピリミド[4, 5-b][1, 4]ジアゼピン-8-オン。

#### 【0311】

前記化合物は適当な出発物質を用い、実質的に実施例1または2に従って合成

できる。



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 00/25357
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D487/04 C07D471/04 C07D491/04 C07D498/04 A61K31/519 A61K31/5025 A61K31/4353 A61K31/551 A61P35/00 //(C07D487/04,239:00,209:00),(C07D487/04,237:00,209:00), According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 41525 A (KNOLL AG ) 24 September 1998 (1998-09-24) claims 1,28	1,33
A,P	WO 00 44728 A (PFIZER) 3 August 2000 (2000-08-03) claims 1,30	1,33
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'E' earlier document but published on or after the international filing date 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. 'Z' document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 21 March 2001		Date of mailing of the international search report 29/03/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nt Fax: (+31-70) 340-3010		Authorized officer Alfaro Faus, I

Form PCT/ISA/210 (second sheet) July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/US 00/25357

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 (C07D471/04, 231:00, 221:00), (C07D487/04, 243:00, 239:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex

## \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*C\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*A\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search:

21 March 2001

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 051 epo nl  
Fax: (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Alfaro Faus, I

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/US 00 25357

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Present claims 1 to 88 relate to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds of formulas 1 to 117 where R1 is an optionally substituted 4-phenoxyphenyl group and R2 is an optionally substituted cycloalkyl group as described in the examples and on page 46, lines 4 to 6.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 00/25357

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9841525 A	24-09-1998	AU 6829398 A	12-10-1998
		BG 103785 A	30-06-2000
		BR 9808281 A	16-05-2000
		CN 1259950 T	12-07-2000
		EP 0970084 A	12-01-2000
		HU 0001507 A	28-10-2000
		NO 994509 A	17-09-1999
		PL 335685 A	08-05-2000
		SK 125999 A	16-05-2000
		TR 9902301 T	21-12-1999
		US 6001839 A	14-12-1999
WO 0044728 A	03-08-2000	AU 1291600 A	18-08-2000

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マコード (参考)
A 6 1 K 38/00		A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 1/18		3/10	
3/10		7/06	
7/06		9/00	
9/00		9/10	
9/10		15/00	
15/00		17/02	
17/02		17/06	
17/06		19/02	
19/02		27/02	
27/02		29/00	
29/00			1 0 1
	1 0 1	31/12	
31/12		31/18	
31/18		33/02	
33/02		35/00	
35/00		35/02	
35/02		37/02	
37/02		C 0 7 D 487/04	1 4 0
C 0 7 D 487/04	1 4 0		1 5 1
	1 5 1	C 0 7 M 7:00	
// C 0 7 M 7:00		A 6 1 K 37/02	

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 リッター, クルト

アメリカ合衆国、マサチューセッツ

02160、ニユートン、アシュモント・アベ

ニユー・30

(72)発明者 コールダウツド, デイビッド  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・  
01702、フレイミンガム、マツカーシー・  
サークル・4

(72)発明者 セント・ギヤレイ, ステイーブン  
イギリス国、レスターシャー・エル・イ  
ー・11・5・アール・エイチ、ロウボロ、  
ベイクウエル・ロード

(72)発明者 ツイツガー, ヘレン  
イギリス国、ノッティンガム・エヌ・ジ  
ー・1・1・ジー・エフ、ペニーフット・  
ストリート・アール・5

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB04 BB08 CC08 CC11  
EE03 EE04 FF05 GG03 HH01  
4C065 AA05 BB05 CC01 DD03 EE02  
HH01 JJ07 KK02 KK06 KK09  
LL01 PP02 PP13 PP15  
4C084 AA02 DB57 MA02 MA52 MA55  
NA05 NA14 ZA331 ZA361  
ZA451 ZA591 ZA661 ZA751  
ZA811 ZA891 ZA961 ZB071  
ZB111 ZB151 ZB261 ZB271  
ZB331 ZB381 ZC201 ZC351  
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB11  
CA12 MA04 MA35 MA52 MA55  
NA14 ZA33 ZA36 ZA59 ZA66  
ZA81 ZA89 ZA96 ZB07 ZB11  
ZB15 ZB26 ZB27 ZB33 ZB38  
ZC20 ZC35